

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Studijní program: Fyziologie a patofyziologie člověka



MUDr. Pavlína Piťhová

Determinanty

mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací

diabetes mellitus

Determinants of microvascular and macrovascular diabetic complications

DISERTAČNÍ PRÁCE

Školitel: prof.MUDr.Milan Kvapil, CSc, MBA

Praha, 2015

Identifikační záznam:

PIŤHOVÁ, Pavčina. Determinanty mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací diabetes mellitus. [*Determinants of microvascular and macrovascular diabetic complications*]. Praha, 2015. 108 stran, 3 přílohy. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta. Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole. Vedoucí práce prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc, MBA.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem disertační práci na téma "Determinanty mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací diabetes mellitus" zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 1.6.2015

MUDr. Pavčina Pitřhová

Podpis:

Abstrakt:

Úvod a cíl:

Diabetes mellitus 1. i 2. typu patří mezi nejvýznamnější prediktory kardiovaskulárních chorob. Studovali jsme rozdíly mezi ženami s diabetem 1. a 2. typu ve vztahu rizikových faktorů pro rozvoj mikrovaskulárních komplikací a ve vztahu rizikových faktorů pro aterosklerózu, hodnocené především jako ukazatele preklinické aterosklerózy - intimomediální tloušťku na společné karotické karotické a společné femorální tepně.

Soubor a metody:

Vyšetřili jsme soubor diabetiček 1. typu (n = 203) a diabetiček 2. typu (n = 123). Hodnotili jsme následující mikrovaskulární komplikace: retinopatii, nefropatii, neuropatii, syndrom diabetické nohy – jejich přítomnost a rizikové faktory. Jako známky preklinické aterosklerózy jsme analyzovali hodnoty indexů kotník-paže (ABI) a palec/prst-paže (TBI) a intimomediální tloušťku společných karotických (IMT CCA) a femorálních (IMT CFA) tepen, měřenou ultrazvukem s vysokou rozlišovací schopností.

Nejdůležitější výsledky:

Nalezli jsme jen malé rozdíly v rizikových faktorech mikrovaskulárních komplikací mezi oběma skupinami diabetiček. Z hlediska preklinické aterosklerózy jsme u diabetiček 1. typu našli výraznou souvislost mezi IMT CCA a body mass indexem, obvodem pasu a obsahem tělesného tuku. IMT CFA u diabetiček 1. typu byla rovněž významně asociována s obsahem tělesného tuku. U diabetiček 2. typu jsme našli významnou asociaci mezi IMT CCA a hodnotami lačné glykémie, glykovaného hemoglobinu a aterogenního indexu plasmy. Nenalezli jsme významné rozdíly v hodnotách ABI a TBI.

Dále jsme studovali souvislost polymorfismu genu pro connexin 37 s preklinickou aterosklerózou. Gen pro connexin 37 byl významně asociován s preklinickou aterosklerózou u diabetiček 1. a 2. typu a u žen z reprezentativního vzorku české populace s větším obvodem pasu jako možným ukazatelem inzulínové rezistence. Ve všech sledovaných skupinách měly nositelky genotypu CC genu Cx 37 nejnižší hodnoty indexu kotník-paže Tato asociace byla významná především u diabetiček 1. typu; u diabetiček 2. typu a u centrálně obézních žen z populačního vzorku byla hraniční významnosti.

Nejdůležitější závěry:

Výskyt preklinických známek aterosklerózy u pacientek s diabetem 1. typu velmi výrazně souvisel s faktory odrážejícími obsah tělesného tuku a jeho rozložení, zatímco u pacientek s diabetem 2. typu hlavní roli v rozvoji preklinické aterosklerózy hrají faktory reflektující metabolickou kompenzaci a lipidové spektrum. V genetické části studie jsme pozorovali možný modifikující účinek chronické hyperglykémie na vliv genu pro Cx37 na aterosklerotické změny u pacientek s diabetem 1. typu.

Klíčová slova: *diabetes mellitus 1. typu – diabetes mellitus 2. typu – mikrovaskulární komplikace – makrovaskulární komplikace – IMT CCA – preklinická ateroskleróza – polymorfismus genu pro connexin 37*

Abstract:

Background:

Diabetes mellitus both type 1 and 2 rank among the strongest predictors of cardiovascular diseases (CVD). We studied differences between type 1 and 2 diabetic women regarding association of risk factors and microvascular complications and association of cardiovascular risk factors with preclinical atherosclerosis expressed as intima-media thickness of common carotid and femoral arteries.

Patients and methods:

Women with type 1 (n=203) and type 2 diabetes (n=123) were examined. Microvascular complications were analyzed as follow: retinopathy, nephropathy, neuropathy and diabetic foot syndrome and their risk factors. Preclinical atherosclerosis markers expressed as ankle-brachial index (ABI) and toe-brachial index (TBI) and intima-media thickness of common carotid (IMT CCA) and femoral (IMT CFA) arteries measured by high resolution ultrasound were analyzed with regard to the presence of cardiovascular risk factors.

Most important results:

No serious differences in risk factors for development of microvascular diabetic complications were found. Concerning preclinical atherosclerosis risk factors in type 1 diabetic women strong association between IMT CCA and body mass index, waist circumference, and total body fat was found in contrast to type 2 diabetic women. In type 2 diabetic women strong association between IMT CCA and fasting glucose, glycated hemoglobin, and atherogenic index of plasma (log TG/HDL cholesterol) was observed in contrast to type 1 diabetic women. In type 1 diabetic women, IMT CFA was associated with body fat in contrast to type 2 diabetic women.

We studied the influence of connexin 37 polymorphism to preclinical atherosclerosis. The polymorphism of gene for connexin 37 is strongly associated with preclinical atherosclerosis in type 1 and type 2 diabetic women and in women from general population with waist circumference above 94cm as well. The carriers of CC genotype had the lowest values of ankle-brachial index in all groups. Only mild significance was found in type 2 diabetic women and in women from general population, but very strong significance was found in type 1 diabetic women.

Most important conclusions:

Preclinical atherosclerosis in type 1 diabetic women was strongly associated with factors reflecting body fat and its distribution, while in type 2 diabetic women preclinical atherosclerosis was associated with markers reflecting glucose and lipid metabolic disorders.

In genetical part of our study results support the role of chronic hyperglycaemia as important regulator of connexin37 gene polymorphism effect on pathogenesis of cardiovascular disease in diabetic patients.

Key words: *type 1 diabetes – type 2 diabetes – microvascular complications – macrovascular complications – IMT CCA – preclinical atherosclerosis – connexin 37 gene polymorphism*

Poděkování:

První dík patří mému školiteli, prof. MUDr. Milanu Kvapilovi, CSc, MBA, za iniciaci a stimulaci mojí práce a za podmínky, v kterých byla prováděna. Rovněž děkuji sestřičce Vladimíře Kotkové za pomoc s organizací a vyšetřením pacientek.

Velký dík patří i doc. MUDr. Kateřině Štechové, Ph.D. za podporu, cenné připomínky a pomoc při statistickém zpracování výsledků.

Rovněž děkuji Laboratorii pro výzkum aterosklerózy v IKEMu za genetická vyšetření, RNDr. Věře Lánské, CSc. za statistické zpracování výsledků.

Bohužel už nemohu poděkovat osobně prim. MUDr. Aleně Klimovičové, která mi ukázala fascinující svět diabetu a stimulovala mě k dalšímu vzdělávání.

Obsah:

1. Úvod	11
2. Patofyziologie komplikací diabetu	13
2.1. Vliv hyperglykémie	15
2.1.1. Neenzymatická glykace	15
2.1.2. Polyolová cesta	18
2.1.3. Aktivace proteinkinázy C	19
2.1.4. Zvýšená aktivita hexosaminové cesty	19
2.1.5. Oxidační stres	20
2.1.6. Další efekty hyperglykémie	20
2.2. Diabetická vaskulární nemoc	21
2.2.1. Mechanismus vzniku aterosklerotického plátu	22
2.3. Modifikující a facilitující faktory	23
2.3.1. Inzulínová rezistence	23
2.3.2. Hypertenze	25
2.3.3. Dyslipidémie	26
2.3.4. Obezita	27
2.3.5. Další rizikové faktory srdečně-cévních onemocnění	29
2.3.6. Genetické pozadí a individuální citlivost	29
2.3.7. Pohlavní rozdíly metabolismu a složení těla	32
2.3.8. Vliv menopauzy	32
3. Klinická manifestace komplikací diabetu	33
3.1. Mikrovaskulární komplikace	33
3.1.1. Diabetická retinopatie	33
3.1.2. Diabetický makulární edém	34
3.1.3. Diabetická nefropatie	36
3.1.4. Diabetická neuropatie	37
3.2. Makrovaskulární komplikace	38
3.2.1. Ischemická choroba srdeční	38
3.2.2. Ischemická choroba mozkových tepen	38
3.2.3. Ischemická choroba dolních končetin	39
3.3. Syndrom diabetické nohy	39
4. Hypotéza	40
5. Cíle práce	40
6. Metodika práce	41
7. Výsledky	45
7.1. Soubor pacientek	45

7.2. Anamnestická data	45
7.3. Antropometrická data	47
7.4. Data detekce subklinické aterosklerózy	50
7.5. Laboratorní hodnoty	51
7.6. Determinanty mikrovaskulárních komplikací	52
7.6.1. Determinanty diabetické retinopatie a její léčby	52
7.6.2. Determinanty diabetické nefropatie	55
7.6.3. Determinanty diabetické neuropatie	57
7.7. Determinanty makrovaskulárních komplikací	60
7.7.1. Index kotník-paže (ABI = ankle-brachial index)	60
7.7.2. Index palec/prst-paže (TBI = toe-brachial index)	61
7.7.3. Intimomediální tloušťka společné karotické tepny (IMT CCA)	63
7.7.4. Intimomediální tloušťka společné femorální tepny (IMT CFA)	66
7.7.5. Subanalýzy pacientek s diabetem 1. typu a preklinických známek aterosklerózy	68
7.7.6. Subanalýza dávky exogenně podávaného inzulínu jako rizikového faktoru preklinických známek aterosklerózy	69
7.7.7. Subanalýzy parametru inzulínové rezistence eGDR jako rizikového faktoru preklinických známek aterosklerózy	71
7.7.8. Subanalýzy kouření jako rizikového faktoru preklinických známek aterosklerózy	73
7.8. Polymorfismus genu pro connexin 37 a komplikace diabetu	76
7.8.1. Polymorfismus genu pro connexin 37 a index kotník-paže (ABI)	76
7.8.2. Polymorfismus genu pro connexin 37 a hodnoty krevního tlaku u subpopulace diabetiček 1. typu	78
8. Diskuse, předpokládané využití a přínos výsledků	81
9. Závěry	87
10. Seznam použitých zkratk	89
11. Použitá literatura	91
12. Publikační činnost	103
13. Příloha: publikované články	108

1. Úvod:

Diabetes mellitus představuje závažný zdravotnický problém. Prevalence diabetu v populaci České republiky i celosvětově stoupá. V roce 2013 se v České republice s diabetem léčilo 861 647 lidí, došlo k nárůstu počtu diabetiků o 20 tisíc (2,4%) oproti roku 2012. Prevalence tohoto onemocnění (8,2% v České republice) roste v dlouhodobém trendu. V roce 2013 bylo nově diagnostikováno diabetické onemocnění u 34 736 mužů a 37 864 žen, z toho bylo 302 osob ve věku do 19 let.

Ve většině případů se jedná o diabetes mellitus 2. typu (> 93%), jehož výskyt se zvyšuje s pokračujícím věkem, ale roste také počet diabetiků 1. typu, kteří onemocní nejčastěji v dětském či mladém dospělém věku. Diabetem 1. typu trpí v České republice asi sedm procent diabetiků, v roce 2013 to představovalo 58 901 osob.

Hlavním důvodem rostoucí prevalence diabetu 1. i 2. typu je kumulace rizikových faktorů, z nichž zejména obezitu a nedostatek pohybu by bylo možné ovlivnit (ÚZIS 2015).

Zatímco diabetes mellitus 1. typu je ve většině případů vyvolán autoimunitním procesem, který vede k zániku B-buněk pankreatu, produkujících inzulin (Ichinose *et al.* 2007, Regnéll & Lernmark 2013), v patofyziologii diabetu 2. typu hraje roli inzulinová rezistence v kombinaci s relativním a později mnohdy i absolutním nedostatkem inzulinové sekrece (Unger 2008). V obou případech ale dochází k vývoji hyperglykémie, která má za následek řadu přímých i nepřímých metabolických pochodů. Tyto změny v metabolismu při dlouhodobém trvání vedou ke vzniku pozdního diabetického syndromu, tj. orgánového postižení (= komplikací), typického pro diabetes mellitus.

Pozdní komplikace diabetu jsou hlavní příčinou morbidit a mortality diabetiků a tvoří podstatnou část nákladů na léčbu diabetu (Beckman *et al.* 2002). Diabetes je nejčastější příčinou zahájení náhrady funkce ledvin a nejčastější příčinou slepoty a netraumatických amputací končetin. V roce 2013 mělo celkem 251 712 osob (29% diabetiků) známky diabetické retinopatie, nefropatie či syndrom diabetické nohy. Počet pacientů s komplikacemi přitom při zlepšujících se terapeutických možnostech nejenže neklesá, ale dokonce stále stoupá, v porovnání s rokem 2012 došlo k vzestupu o 10 tis. osob s diabetickými komplikacemi. Stoupl počet nemocných s diabetickou nefropatií, retinopatií i syndromem diabetické nohy a stoupl i počet amputací z tohoto důvodu (ÚZIS 2015).

Proti nediabetické populaci je očekávaná délka života osoby s diabetem asi o 5 - 10 let kratší. Hlavní příčinou úmrtí u obou typů pacientů s diabetem je předčasná manifestace ischemické choroby srdeční. Rovněž riziko cévní mozkové příhody je 3 - 4x zvýšené, kardiovaskulární příhody mají vážnější následky a efekt provedených revaskularizačních procedur bývá kratší (Laing *et al.* in *Diabetologia* 2003, Laing *et al.* in *Stroke* 2003).

Kardiovaskulární riziko progresivně vzrůstá se vzestupem glykémie bez ohledu na přítomnost diabetu. Na vztah mezi glykemií a kardiovaskulárními chorobami je třeba pohlížet jako na kontinuum. Na každé 1% vzestupu glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} vzrůstá definované riziko kardiovaskulárních onemocnění (Stratton *et al.* 2000). Nejčastější příčinou smrti u evropské populace dospělých diabetiků

2. typu je ischemická choroba srdeční (ICHS). Přibližně 44% pacientů s diabetem 1. typu a 52% pacientů s diabetem 2. typu zemře v důsledku ICHS. Relativní riziko ICHS je obzvláště velké u pacientů s diabetem 1. typu; u osob pod 40 let věku je toto riziko dokonce 10x větší než v nediabetické populaci (*Retnakaran & Zinman 2008*).

Velmi nepříznivý efekt diabetu na mortalitu je až o 50% větší u žen než u mužů s diabetem (*Laakso 1999*). Obdobný vztah však platí i pro populaci diabetiků 1. typu. V recentně publikované studii, vycházející ze Skotského registru pacientů s diabetem 1. typu vyplynulo, že zatímco u mužů zkracuje diabetes život asi o 11 let, u žen s diabetem 1. typu je to dokonce 13 let (*Livingstone et al. 2015*). U osob mladších 40 let je tak riziko vzniku srdečně-cévní choroby až 10x větší než u nediabetické populace stejného věku (*Retnakaran & Zinman 2008*).

2. Patofyziologie komplikací diabetu:

Orgánové postižení, vznikající u pacientů s diabetem, dělíme na komplikace mikrovaskulární a makrovaskulární, i když například syndrom diabetické nohy může mít podklad mikrovaskulární (neuropatie) i makrovaskulární (ischemická choroba dolních končetin) (viz Tab. 1).

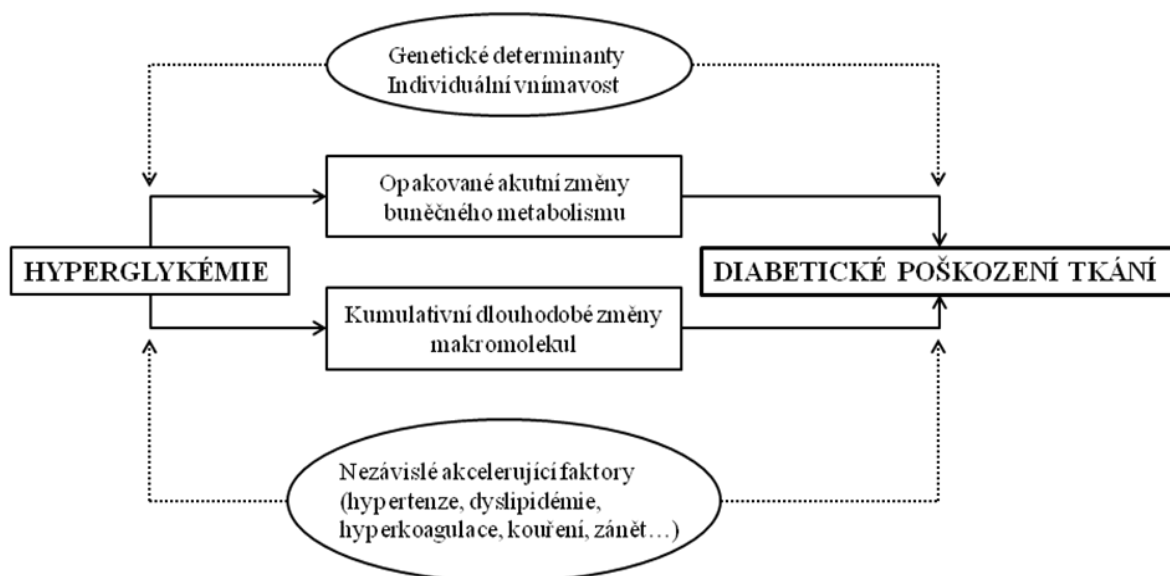
Tab. 1: Rozdělení orgánového poškození při diabetu

<i>Mikrovaskulární</i> (= <i>specifické pro diabetes</i>)	<i>Makrovaskulární</i> (= <i>pro diabetes nespecifické</i>)	<i>Další</i>
Retinopatie	Ischemická choroba srdeční	parodontitida
Neuropatie	Cévní onemocnění mozku	katarakta
Nefropatie	Ateroskleróza periferních tepen	glaukom
Syndrom diabetické nohy		makulární edém aj.

Patogeneze mikrovaskulárních komplikací diabetu není doposud dostatečně objasněna a vedle diabetické poruchy se na ní podílí i genetické vloh y a další rizikové faktory. Spojovacím faktorem, jak se zdá, je dlouhodobá expozice hyperglykémii. Mikrovaskulární komplikace jsou v typických orgánových lokalizacích (především ledvina a oko) pro diabetes natolik specifické, že je v nediabetické populaci prakticky nenajdeme; zdá se tedy, že dlouhodobá expozice hyperglykémii bude základním patogenetickým faktorem.

Glukóza vstupuje do buněk a zahajuje abnormální biochemické pochody, především v endotelových buňkách v cévní stěně, ve Schwannových buňkách v nervové tkáni a v mesangiálních buňkách ledvin. Mezi nejdůležitější mechanismy vzniku tkáňového poškození patří glykace tkáňových bílkovin, oxidační stres, tzv. "polyolová cesta" související s aktivací aldózo-reduktázy a aktivace proteinkinázy C. Proces diabetického poškození tkání je však ještě modifikován genetickým podkladem a individuální vnímavostí na jedné straně a dalšími, akcelerujícími faktory na straně druhé (jako je hypertenze a dyslipidémie)(obr. 1).

Obr. 1: Obecné patogenetické mechanismy poškození tkání hyperglykemií (podle Brownlee 2005)



Orgánové postižení je důsledkem primárních změn endotelu mikrovaskulatury, i když to samozřejmě neplatí absolutně. Zpočátku funkční a později strukturální změny neendotelových buněk, tj. buněk mesangia, podocytů, pericytů kapilár a dalších hrají v patogenezi mikrovaskulárních komplikací rovněž důležitou roli. Hyperglykémie je u mikrovaskulárních komplikací evidentně hlavním patogenetickým faktorem. U postižení velkých tepen (makrovaskulární komplikace) jde zpravidla o spolupůsobení několika patologických procesů – hyperglykémie, aterogeneze, trombogeneze, hypertenze aj. – z nichž část se uplatňuje v populaci obecně, hyperglykémie pak specificky u diabetiků, u kterých pak ale výrazně zvyšuje riziko, rychlost progresu a závažnost nemocí velkých tepen. Nicméně podle nejnovějších výzkumů i hypertenze a dyslipidémie mohou modifikovat průběh mikrovaskulárních komplikací (nefropatie, retinopatie), takže oba druhy komplikací nelze zcela oddělovat. Poškození endotelu potom je prvkem, spojujícím mikrovaskulární a makrovaskulární komplikace diabetu (Brownlee 2005).

Mezi endotelem cévní stěny a hyperglykemií existuje úzký vztah. Endotelové buňky, které jsou v bezprostředním kontaktu s cirkulující glukózou, jsou vybaveny glukózovými transportéry typu 1 (GLUT1), které mají ke glukóze vysokou afinitu a nepodléhají regulačnímu vlivu inzulínu (totéž platí pro mesangiální buňky - Wakisaka *et al.* 1995). Ve starších pracích bylo uváděno, že transport glukózy je v endotelových buňkách při změnách glykémie buď nedotčen anebo dokonce zvýšen (Mann *et al.* 2003). Z tohoto důvodu byl endotel dlouho považován za „bezbranný“ vůči možnosti zmírnit patologické důsledky hyperglykémie uvnitř buňky. Později se však ukázalo, že při trvalé hyperglykémii dochází k jisté autoregulaci transportu glukózy do buňky, ale tato odpověď je poměrně pozdní (více jak 24 hodin) a téměř se neuplatňuje u rychlejších výkyvů glykémie, které jsou obvyklé zejména u pacientů s diabetem 1. typu (Alpert *et al.* 2005). Navíc, například v případě endotelu koronárních tepen, je pokles exprese GLUT1 kompenzován markantním zvýšením glukózového

transportéru GLUT2 (*Gaudreault et al. 2004*). Zdá se tedy, že ačkoliv jsou veřkeré endotelové buňky stejného embryonálního původu, existují určité funkční rozdíly mezi různými částmi řečiřtě, včetně možnosti kompenzatorně regulovat transport glukózy. Avřak větřina prací se prozatím shoduje v tom, že tato regulační kapacita je omezená a endotel obecně je při chronické hyperglykémii značně zatížen.

2.1. Vliv hyperglykémie:

2.1.1. Neenzymatická glykace

Glykace proteinů vede nejprve k reverzibilním změnám, ale později dochází k ireverzibilní změně molekuly bílkoviny, objevují se tzv. pokročilé produkty glykace (AGE = advanced glycation end-products). Tato reakce probíhá snadno, s jen minimem vynaložené energie a bez účasti katalytického působení enzymů. Nejdříve se (viz obr. 2) adicí cukru na aminoskupinu bílkoviny tvoří nestabilní produkty typu Schiffových bází. Rychlost vzniku a zániku je zhruba podobná. Množství vznikajících bází je přitom přímo úměrné hladině glukózy. Glukóza přitom tvoří Schiffovy báze nejpomaleji ze všech intracelulárních cukrů (např. fruktóza tvoří Schiffovy báze 7,9x a ribóza 16,6x rychleji). Schiffova báze postupně podléhá konverzi na stabilnější ketoamin (Amadoriho produkt). Amadoriho produkty posléze podléhají sérii chemických reakcí - dehydrataci, kondenzaci, fragmentaci, oxidaci a cyklizaci za vzniku pozdních produktů glykace (advanced glycation endproducts - AGEs). Na rozdíl od Amadoriho produktu, jehož hladina je závislá na koncentraci glukózy, tvorba AGEs pokračuje lineárně i nadále po poklesu glykémie. Celá přeměna se souborně nazývá Maillardova reakce podle Louise C. Maillarda (1878 - 1936), který poprvé popsal chemické reakce, probíhající při tepelné úprav potraviny ("browning"). Tyto reakce vedou ke vzniku MRP (produkty Maillardovy reakce), chemicky velmi podobné pozdním produktům glykace a ovlivňují chuť, vzhled, vůni a životnost potraviny. Produkty typu AGEs tedy přijímáme i potravou a jejich účinek, vřtěbávání a potenciální patogenicitu jsou intenzivně studovány.

AGEs byly u diabetiků prokázány v celé řadě tkání - aterosklerotickém plátu, mesangiu, glomerulární bazální membráně i v kůži.

Změna chemické struktury bílkovin potom následně ovlivňuje fyzikální a chemické vlastnosti tkání, mění tedy přímo jejich strukturu a funkci a zvyšuje odolnost vůči štěpícím enzymům. Vzniklé makromolekuly tak mají navíc tendenci se hromadit ve tkáni, jejich poločas se významně prodlužuje.

1/ Prvním následkem glykace je změna struktury intracelulárních bílkovin, větřinou proteinů, účastníků se regulace genové transkripce.

2/ Prekurzory AGE dokážou navíc difundovat do extracelulárních tkání a měnit vlastnosti extracelulární matrix v jejich okolí, včetně možnosti měnit nastavení mezibuněčné signalizace (*Brownlee 2005*).

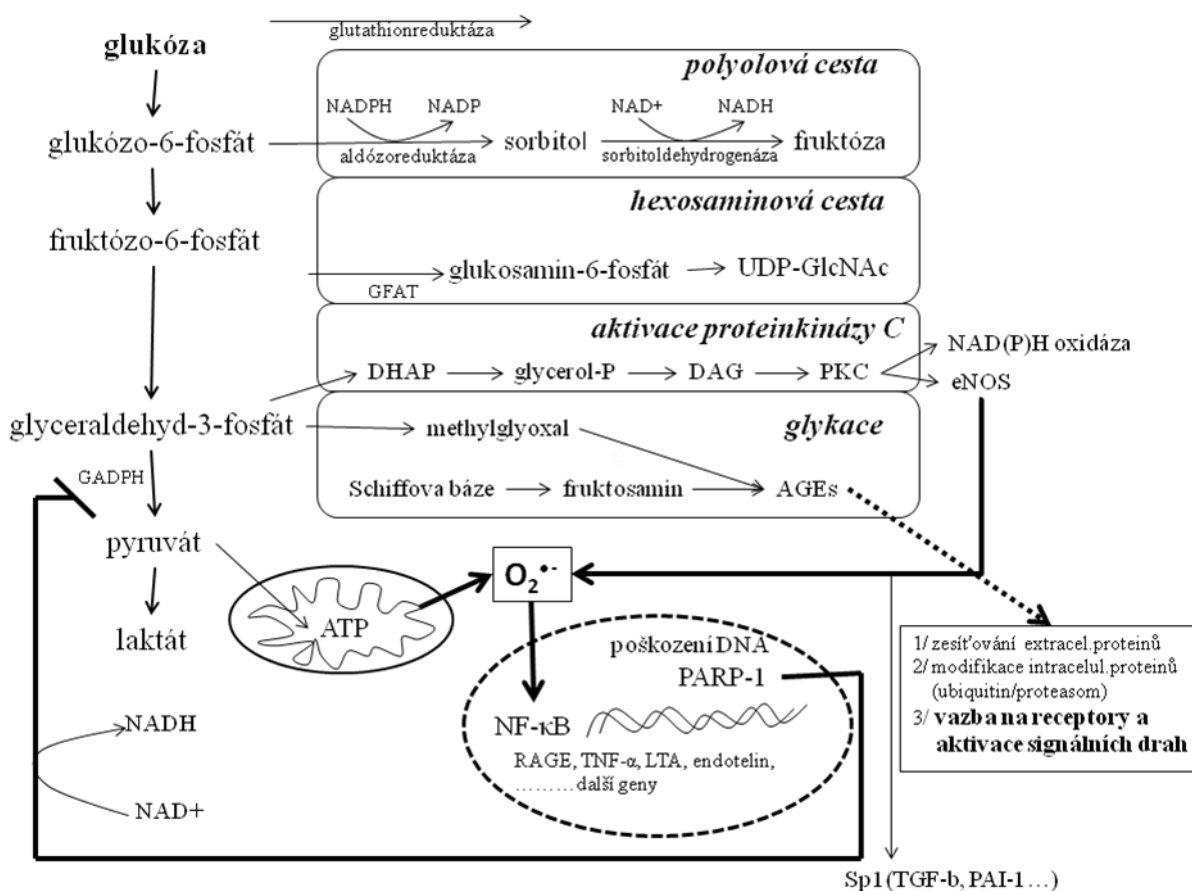
3/ Vazba těchto "pozdních produktů glykace" na receptory (RAGE = receptory pro pozdní produkty glykace), především na makrofázích a endotelu, vede k uvolnění zánětlivých cytokinů, růstových faktorů a signálních molekul, které způsobují hemodynamické změny a stimulují produkci

abnormální mezibuněčné hmoty. Dochází k poruše permeability bazálních membrán. Tento proces je úměrný expozici zvýšené hladině glukózy (*Singh et al. 2001*).

Interakce AGE s receptory RAGE má důležitou signální úlohu. Obsazený receptor zprostředkuje intracelulární signál, který vede v závislosti na typu buňky ke změně jejich vlastností. Dochází k produkci reaktivních forem kyslíku (ROS), jaderné translokaci nukleárního faktoru kappa B (NK-κB) a spuštění exprese genů, kódujících zejména cytokiny, růstové faktory, adhezivní molekuly, imunoreceptory a proteiny akutní fáze (*Soulis et al. 1997*). Další cestou je aktivace transkripčního faktoru AP-1 (activator protein-1), ovlivňujícího expresi genů regulujících buněčný cyklus a diferenciaci (viz obr. 3) (*Bierhans et al. 2001*).

Nejzávažnější změny v důsledku glykace nalézáme ve vazivové tkáni. Glykací dochází k výraznému prodloužení poločasu struktur jako lamininu, kolagenu, elastinu, keratinu a k jejich hromadění. V molekulách kolagenu typu I dochází ke vzniku příčných vazeb ("cross-links") a ve vzniklé síti se zachycují další molekuly, jako LDL částice cholesterolu nebo imunoglobuliny. Kolagen typu IV naopak ztrácí vlivem glykace svou síťovitou strukturu a dochází k poruše permeability bazálních membrán, jejichž je součástí (*Brownlee 2000*).

Obr. 2: Dráhy, uplatňujících se v patogeneze diabetických komplikací (upraveno volně podle *Kaňková 2004*)



Vysvětlivky:

NAD(P)H/NAD(P) = nikotinamidadeninukleotid(fosfát), H=redukováná forma

GFAT = glutamin-fruktózo-6-fosfát-amidottransferáza

UDP-GlcNAc = uridindifosfát-glukózo-N-acetylglukosamin

DHAP = dihydroxyacetonfosfát

DAG = diacylglycerol

PKC = proteinkináza C

eNOS = endoteliální syntáza oxidu dusnatého

GADPH = glycerol-3-fosfát dehydrogenáza

AGEs = pozdní produkty glykace

NF-κB = nukleární faktor kappa B

PARP-1 = poly-adenosindifosfát-ribózo-polymeráza

RAGE= receptor pro pozdní produkci glykace

TNF-α = tumor necrosis factor alfa

LTA = lymfotoxin alfa

Sp1 = transkripční faktor Sp1

TGF-β = bazický transformující růstový faktor

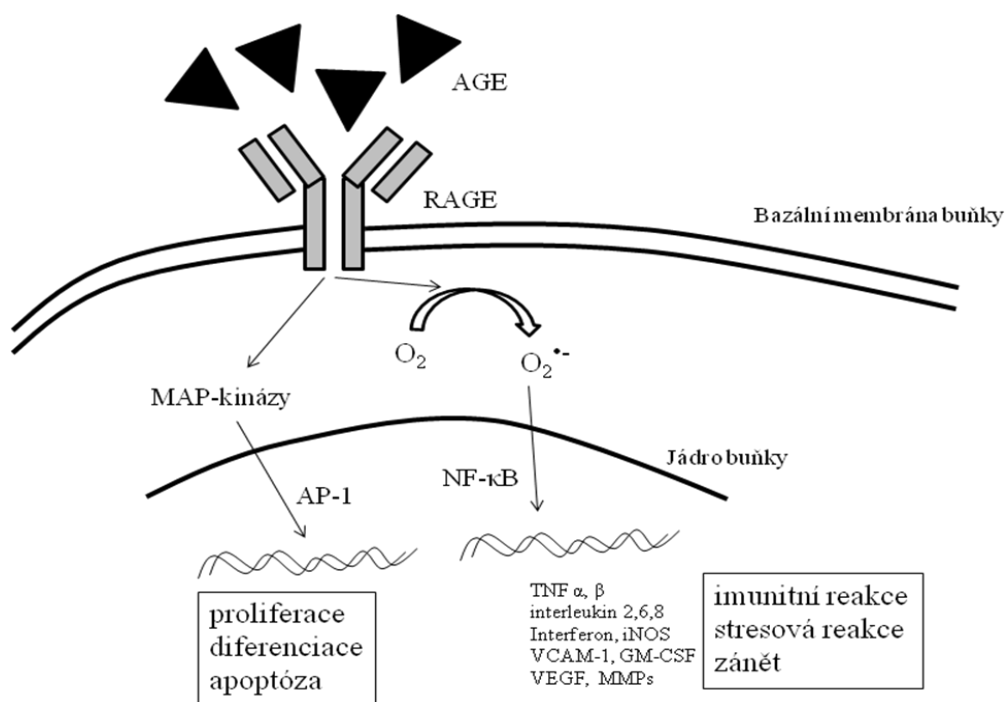
PAI-1 = inhibitor plasminogenového aktivátoru 1

Glykaci podléhají i některé specifické molekuly. Glykace imunoglobulinů vede k poruše jejich funkce, glykace fibrinogenu sniřuje jeho citlivost k fibrinolytickému řtěpení plazminem, glykace antitrombinu III sniřuje jeho schopnost inhibovat trombin. Glykace bazálních membrán erytrocytů sniřuje jejich deformabilitu a červená krvinka tak hřře prochází mikrocirkulací. V procesu aterogeneze hraje velmi důležitou roli glykace LDL částic cholesterolu (viz dále). Glykace apoproteinu B může mít význam ve sniřené clearance LDL částic cholesterolu u diabetiků (LDL do buněk vstupuje právě přes vazbu apoB na svůj specifický receptor)(*Knott et al. 2003*).

Hyperglykémie a následná glykace porušuje rovněž funkci endotelových buněk inhibicí produkce oxidu dusnatého (NO) a zvýšením hladiny celé řady produktů, jako endotelinu 1, E-selektinu, ICAM-1(intracellular adhesion molecule 1) a VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1), reaktivních forem kyslíku (ROS), angiotenzinu II a PAI-1 (inhibitor aktivátoru plasminogenu 1)(*Du et al. 2006*).

Proces glykace se zdá být značně pasivní a nespecifický, ale přesto můžeme v organismu detekovat i enzymatické "deglykační" systémy, jako součást obrany proti nežádoucím účinkům pozdních produktů glykace, jejichř úkolem je obnovovat modifikované proteiny a metabolizovat zejména meziprodukty glykace, jako dikarbonyly a fruktosaminy. Sniření kapacity deglykačních systémů tak může vést k hromadění AGEs a další progresi orgánových komplikací (*Delpierre et al. 2002*).

Obr. 3: Vazba pozdních produktů glykace AGE na receptor RAGE (upraveno podle Kaňková 2004)



Vysvětlivky:

AGE = pozdní produkty glykace
 RAGE = receptor pro pozdní produkty glykace
 MAP-kinázy = mitogenem aktivované proteinkinázy
 AP-1 = aktivační protein 1
 NF-κB = nukleární transkripční faktor kappa B
 TNF α, β = tumor necrosis faktor alfa, beta
 iNOS = indukovatelná forma syntázy oxid dusnatého
 VCAM-1 = vaskulární adhezivní molekula
 GM-CSF = kolonie stimulující faktor
 VEGF = vaskulární endoteliální růstový faktor
 MMPs = matrix metaloproteinázy

2.1.2. Polyolová cesta

Metabolismus glukózy polyolovou drahou zahrnuje 2 reakce (obr. 2). První je redukce glukózy na sorbitol pomocí enzymu aldózoreduktázy, využívající NADPH (nikotinamidadenindinukleotidfosfát) z pentózového cyklu jako donora vodíkových kationtů. Aldózoreduktáza má jen nízkou afinitu ke glukóze a u nediabetiků se touto cestou využívá jen zanedbatelné množství glukózy. Jinou situací je hyperglykémie u diabetiků, kdy se v průběhu hyperglykémie může až 1/3 glukózy metabolizovat touto cestou. Buněčná membrána není pro sorbitol propustná, ten se hromadí, je osmoticky aktivní a vede k přestupu tekutin do nitra postižených buněk. Tento jev byl pozorován zejména v oční čočce (a považuje se za příčinu časně vznikající katarakty u diabetických pacientů) či v pericytech kapilár. Aktivita aldózoreduktázy se liší v jednotlivých tkáních, poměrně vysoká je v nervové tkáni. Druhou částí polyolové cesty je transformace sorbitolu na fruktózu pomocí sorbitoldehydrogenázy. V této reakci NAD⁺ (nikotinamidadenindinukleotid)

akceptuje vodík, čímž vzniká NADH (redukováný nikotinamidadenindinukleotid). Tato reakce vede ke spotřebování NADPH kofaktoru, což vede k poruše oxidačně-redukčních dějů uvnitř buňky a k jejímu toxickému poškození (*Oates 2002*). Dochází tak k omezení redukce oxidovaného glutathionu, čímž dojde i k poklesu aktivity přirozeného antioxidačního systému. Snižuje se i produkce oxidu dusnatého (NO), což prohlubuje endoteliální dysfunkci u diabetiků (*Roca et al. 2014, Ramasamy & Goldberg 2010*).

2.1.3. Aktivace proteinkinázy C (PKC)

V důsledku zvýšených poměrů NADH/NAD je inhibován enzym glycerol-3-fosfát dehydrogenáza (GAPDH) a tak glycerol-3-fosfát a dihydroxyacetonfosfát jsou de novo metabolizovány na diacylglycerol (DAG). Důsledkem této de novo tvorby je aktivace proteinkinázy C. Aktivace enzymu proteinkinázy C vede ke spuštění signálních cest pro uvolnění růstových faktorů, které následně stimulují extracelulární matrix a buněčnou proliferaci (*Ways & Sheetz 2000*). Stimulace proteinkinázy C v endotelových buňkách vede ke změnám reaktivity cévní stěny, permeability bazální membrány, angiogenezi a expresi prozánětlivých cytokinů (*Brownlee 2005*). Působí také na intracelulární adhezivní molekuly a další cytokiny, jako je např. transforming growth factor (transformační růstový faktor) nebo cévní endotelový růstový faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF) (*Kotas & Ambler 2012*). V buňkách cévní stěny moduluje PKC jejich proliferaci, produkci jimi tvořených regulátorů, růstových faktorů a vazokonstrikčních prostanoidů.

Důsledkem aktivace PKC je:

- 1/ aktivace produkce endotelinu-1 a VEGF a navození vazokonstrikce a angiogeneze v sítnici
- 2/ zvýšení produkce PGE₂ (prostaglandin E₂), PGI₂ (prostacyklin) a NO stimulací fosfolipázy A₂ a iNOS (indukovatelná syntáza oxidu dusnatého) v glomerulu, což je zodpovědné za hyperfiltrační fázi diabetické nefropatie
- 3/ zvýšení exprese TGF-β v mezangiu
- 4/ snížení aktivity Na⁺/K⁺ ATPázy v cévní stěně a nervové tkáni (*Koya & King 1998*).

2.1.4. Zvýšená aktivita hexosaminové cesty

Zpracování zvýšené koncentrace glukózy v buňce probíhá glykolýzou přes glukózo-6-fosfát, fruktózo-6-fosfát a dále zbytkem glykolytické cesty. Při nadbytku glukózy je část fruktózo-6-fosfátu zpracována odlišnou cestou přes glukosamin-6-fosfát na uridine-difosfát N-acetyl-glukosamin. Tato molekula posléze reaguje se serinovými a threoninovými zbytky transkripčních faktorů a tudíž vede ke změnám v genové expresi. Tato cesta hraje roli v patogeneze poškození především v glomerulu, kardiomyocytu a endotelu tepen (*Clark et al. 2003, Federici et al. 2002*). Kromě toho hexosaminy ovlivňují inzulinovou rezistenci (*Hebert et al. 1996*).

2.1.5. Oxidační stres

Oxidační stres je způsoben dysfunkcí mitochondrií buněk a nadprodukcí reaktivních forem kyslíku (ROS) v elektronovém transportním řetězci. Vznikají tak látky, které reagují s různými biologickými strukturami – lipidy, proteiny, nukleovými kyselinami, a působí za určitých okolností toxicky. Jsou schopné poškodit buněčné membrány a funkci buněk (*Phaniendra et al. 2015, Pitocco et al. 2013*).

Nejvydatnějším zdrojem ROS při hyperglykémii je oxidativní fosforylace v mitochondriích, využívajících redukované formy NADH. ROS vznikají i při tvorbě AGE, vazbě AGE na RAGE, v polyolové cestě a v dalších reakcích. Zdá se, že zvýšená tvorba ROS stojí v centru patofyziologie orgánových komplikací.

2.1.6. Další efekty hyperglykémie

Hyperglykémie sama o sobě vede i k hemodynamickým změnám, mění vasomotoriku cévní stěny a snižuje produkci vazodilatačních látek endotelem (*Beckman et al. 2001*). Zvyšuje agregabilitu krevních destiček (*Vinik et al. 2001*), snižuje fibrinolytickou aktivitu plazmy a zvyšuje viskozitu krve.

Vedle expozice dlouhodobé hyperglykémii se navíc v poslední době zdá, že vliv na vaskulární dysfunkci může mít i hypoglykémie (*Peña et al. 2012*).

Kombinace všech těchto jevů a dalších faktorů se vzájemně potencuje a výsledkem jejich "součinnosti" je vznik diabetické vaskulární nemoci.

2.2. Diabetická vaskulární nemoc

Epidemiologická data ukazují spojitost mezi diabetem a ischemickou chorobou srdeční, mozkovými cévními příhodami a aterosklerózou periferních tepen. Pacienti s diabetem jak 1., tak 2. typu trpí více těmito onemocněními než nediabetici stejného věku. U pacientů s diabetem 2. typu bývá onemocnění diagnostikováno často v pokročilejším věku, kdy jsou již makrovaskulární komplikace přítomny. Odlišná je situace u pacientů s diabetem 1. typu, který se manifestuje v dětství nebo mladém dospělém věku, tedy mnoho let před rozvojem srdečně-cévních onemocnění. Přítomnost změn v cévní stěně potom podle literárních zdrojů koreluje s délkou trvání diabetu, s úrovní metabolické kompenzace, přítomností inzulínové rezistence a dalšími konvenčními rizikovými faktory (*Charvát 2014, Dabelea et al. 2003, Snell-Bergeon et al. 2003*).

Dlouhodobá expozice hyperglykémii způsobuje v oblasti endotelových buněk patologické procesy. Na rozdíl od jiných buněk, endotelové buňky nejsou dostatečně rychle schopné down-regulace glukózových transportérů, jsou-li vystaveny hyperglykémii (*Roca et al. 2014*). To vede ke zvýšené tvorbě reaktivních forem kyslíku. Tento proces je podpořen více tehdy, jsou-li endotelové buňky vystaveny prostředí se zvýšenou koncentrací volných mastných kyselin. Reaktivní formy kyslíku mohou být rovněž produkovány aktivací polyolové cesty, proteinkinázy C a hexosaminové cesty (*Natarajan et al. 2002*).

Laboratorní a klinické studie demonstrují, že zánětlivé procesy, zahrnující mnohočetné mediátory jako C-reaktivní protein a cytokiny jako tumor necrosis factor alfa a interleukin-6, mohou hrát důležitou úlohu v progresi diabetické aterosklerózy. Hyperglykémie samotná přitom podporuje produkci cytokinů monocytů (*Libby & Plutzky 2002*). Roli rovněž hrají oxidované lipidy a eikosanoidy, generované v průběhu aktivace buněk a mající výrazný proaterogenní účinek (*Natarajan & Nadler 2004*).

Hyperglykémie může cestou zvýšené produkce ROS vést k poruše arteriální vazodilatace snížením biologické dostupnosti oxidu dusnatého jako nejsilnějšího vazodilatačního působku (*Beckmann et al. 2001*). Alternativním mechanismem toxického efektu hyperglykémie může být neenzymatická glykace cirkulujících bílkovin a proteinů v matrix. Extracelulární bílkoviny s obsahem AGEs přímo poškozují buněčnou funkci, tuhost cévní stěny a genové exprese interagujících buněk. AGEs jsou ligandami pro celou řadu scavengerových receptorů včetně RAGE (viz obr. 3).

Jedna hypotéza, vysvětlující patofyziologickou souvislost mezi makrovaskulárními komplikacemi a diabetem, považuje za akcelerující faktor ne přímo hyperglykémii jako takovou, ale komplex metabolických abnormit, provázejících diabetickou poruchu (*Haffner 2003*). Bylo prokázáno, že makrovaskulární komplikace mohou být rozvinuty již u osob s prediabetickou poruchou (*Haffner et al. 2000*). Obézní pacient s inzulínovou rezistencí a diabetem má poruchu funkce endotelu i bez přítomnosti cévního onemocnění a klinické studie prokázaly, že právě endoteliální dysfunkce je nezávislým prediktorem budoucího srdečně-cévního onemocnění (*Halcox et al. 2002*). Z tohoto důvodu je nezbytné věnovat se i konvenčním rizikovým faktorům (obezita, dyslipidémie, hypertenze,

inzulínová rezistence...), které v této situaci mohou rozvoj aterosklerotického postižení tepen facilitovat, a rovněž genetickému pozadí onemocnění, které může rovněž hrát důležitou úlohu v „usnadnění“ aterosklerotického procesu (*Schnell et al. 2013*). U pacientů s diabetem 1. typu se sice kardiovaskulární nemoc nemanifestuje dříve než v dospělosti, ale kardiovaskulární riziko stoupá již v adolescentním období. Hyperglykémie a tradiční rizikové faktory, jako hypertenze, dyslipidémie, obezita a kouření riziko dále zvyšují (*Snell-Bergeon & Nadeau 2012*). Udává se, že u pacientů s diabetem 1. typu, zejména adolescentů, není rozdíl v prevalenci kouření proti stejně staré nediabetické populaci (*Mays et al. 2012*), kouření se zdá být tedy rizikovým faktorem, který ovlivňuje stejně diabetickou i nediabetickou populaci. U diabetiků 1. typu byla prokázána souvislost cévních komplikací a hyperglykémie ve studii DCCT (Diabetes Control and Complication Trial). Tato studie porovnávala 2 úrovně metabolické kompenzace: jedna skupina byla léčená konvenčním inzulinovým režimem, druhá intenzifikovaným inzulinovým režimem. Ve druhé skupině byla dosažena lepší metabolická kompenzace a při ukončení studie vykazovala tato skupina menší trend ke vzniku cévních komplikací (*DCCT 1995*). Skupina byla sledována dalších 6 let a ačkoliv obě skupiny vykazovaly v pokračování studie naprosto stejnou hodnotu metabolické kompenzace, při dalším vyšetření měli původně lépe kompenzovaní jedinci štiřhlejší intimo-mediální tloušťku (*Nathan et al. 2003*) a množství cévních komplikací bylo v této skupině redukováno o 42% (*Nathan et al. 2005*). Protože rozvoj klinicky manifestní choroby vyžaduje na rozdíl od subklinických změn určitý stupeň postižení cévní stěny, je pravděpodobné, že patologie se u původně lépe kompenzovaných jedinců projeví později.

Jen málo studií porovnávalo mortalitu na kardiovaskulární choroby u diabetiků 1. a 2. typu. Ve vzorku fínské populace ve věku 45-64 let, kteří v začátku sledování nevykazovali známky srdečně-cévních chorob, měla přítomnost diabetu 1. a 2. typu stejný efekt na kardiovaskulární mortalitu v porovnání s kontrolní skupinou. Velké rozdíly však byly nalezeny mezi oběma pohlavími. Zatímco adjustované riziko pro mortalitu na srdečně-cévní choroby bylo u mužů diabetiků 1. typu 3,6 (95% CI 2,2–5,7) a 3,3 (95% CI 2,5–4,5) pro diabetiky 2. typu, u žen bylo toto riziko 13,3 (95% CI 6,9–22,5) pro diabetičky 1. typu a 10,1 (95% CI 6,7–17,4) pro diabetičky 2. typu. Příčina tohoto rozdílu je nejasná, může však hrát roli jednak větší citlivost cévní stěny k hypertenzi a dyslipidémii u žen v porovnání s muži a jednak nízká hladina testosteronu u žen (*Juutilainen et al. 2004 a Juutilainen et al. 2008*).

2.2.1. Mechanismus vzniku aterosklerotického plátu

Na počátku aterosklerotického postižení je nadměrná koncentrace aterogenních lipoproteinů – především LDL částic v krevním oběhu, nelze však vyloučit ani účast dalších složek lipidového spektra, zejména remnantních lipoproteinů (*Varbo et al. 2013*), které mohou hrát zásadní roli v ženské populaci (*McNamara et al. 2001*). LDL částice kolují v krevním oběhu a prostupují endotelem do subintimálního prostoru cév, kde jsou zdrojem lipidů, především cholesterolu pro okolní buňky. Za ideálních podmínek nedochází k jejich přebytku ani k poškození cévní stěny. Regulačním

mechanismem udržujícím rovnováhu cholesterolu v periferních tkáních je po určitou dobu zpětný transport cholesterolu, jehož funkčnost je vyjádřena především plasmatickou/sérovou hladinou HDL cholesterolu. U většiny osob však tento mechanismus není dlouhodobě dostatečný a nezabrání trvalému přebytku LDL částic v cévní stěně. LDL částice nahromaděné v subintimálním prostoru jsou následně modifikovány především oxidačními procesy a vede k aktivaci endotelu a zvýšené aktivitě monocytů, které pronikají do subintimálního prostoru a fagocytují LDL částice. Aktivované makrofágy se tedy mohou naplnit lipidy až do stadia, kdy jsou znehybněny/lapeny v cévním prostoru a mění se v rezidenční makrofágy a následně v pěnové buňky. Posledně jmenované v cévní stěně odumírají a jejich obsah, včetně lipidových komponent se dostává zpět do cévní stěny. Spolu s lipidy se z makrofágů uvolňují i jejich vlastní „útočné“ enzymy, zejména metaloproteinázy dále poškozující své okolí. Dochází k další aktivaci monocytů, jejich zvýšenému vstupu do cévní stěny, přeměně v makrofágy a bludný kruh se tím uzavírá. Původně kompenzační mechanismy začínají škodit. Následně se ve stěně tepny hromadí především drť z krystalů volného cholesterolu, zbytky makrofágů a buněk hladké svaloviny cévní, ze kterých vzniká jádro aterosklerotického plátu (*Libby 2000, Libby 2012, Libby et al. 1998*). Kromě zmíněných lipidových parametrů popsany proces aterosklerózy podporuje i kouření, hypertenze a diabetes mellitus a to doposud ne zcela známými mechanismy. I tyto faktory tedy mají zásadní podíl na vzniku a progresi různých stadií aterosklerotického procesu a jsou proto cílem intervence jak u mužů, tak u žen.

2.3. Modifikující a facilitující faktory:

2.3.1. Inzulínová rezistence:

Pojem inzulínová rezistence označuje stav, kdy inzulín nevykazuje normální účinek na inzulín-senzitivních tkáních, jako jsou kosterní svaly, tuková tkáň, játra a pankreas; jedním z cílů účinku inzulínu je i glukózová homeostáza. Snížená citlivost tkání k inzulínu, měřená clampovými technikami, korelovala v řadě studií s výskytem asymptomatické aterosklerózy i kardiovaskulárních chorob u nediabetických jedinců, nezávisle na přítomnosti dalších aterogenních rizikových faktorů (*Gast et al. 2012, Bornfeldt & Tabas 2011*). Samozřejmě nelze odhadnout podíl, kterým se inzulínová rezistence podílí na patogeneze kardiovaskulárních komplikací. Ve snaze zjistit tento podíl byla použita data ze studie 1998–2004 National Health and Nutrition Examination Survey a vytvořena simulovaná populace mladých nediabetických jedinců mezi 20 - 30 lety (tzv. matematický Archimédův model). Tato populace byla potom podrobena analýze v řadě simulovaných studií, týkajících se vlivu aterogenních rizikových faktorů a z dat vyplynulo, že prevencí rozvoje inzulínové rezistence by bylo možno zabránit vzniku až 42% infarktů myokardu u těchto mladých jedinců v průběhu sledování po dobu 60-ti let (*Eddy et al. 2009*).

Hyperglykémie se u diabetu 1. typu rozvíjí obvykle velmi rychle, bez předchozí inzulínové rezistence a ta se stupňuje teprve postupem času (s příbytkem váhy a aplikací inzulínu), kdežto u diabetu 2. typu je inzulínová rezistence přítomná již řadu let před rozvojem hyperglykémie. Z tohoto

důvodu je sledování efektu samotné hyperglykémie jako kardiovaskulárního rizikového faktoru otazné (Stancáková *et al.* 2009).

Inzulínová rezistence je centrální mechanismus, spojující všechny komponenty metabolického syndromu, který je definovaný jako přítomnost hyperglykémie (lačná glykémie $\geq 5,6$ mmol/l, centrální obezity (obvod pasu ≥ 94 cm u mužů a ≥ 80 cm u žen), snížená hladina HDL-cholesterolu (< 1 mmol/l u mužů a $< 1,3$ mmol/l u žen), zvýšená hladina triglyceridů ($\geq 1,7$ mmol/l) a zvýšení hodnoty krevního tlaku ($\geq 130/85$ nebo užívání antihypertenzív) (Alberti *et al.* 2005).

Inzulínová rezistence je "klasickým nálezem" u diabetiků 2. typu, nicméně bývá přítomna i u pacientů s diabetem 1. typu (jak bylo například dokumentováno i ve studii DCCT) (Cleland 2013). Ve finské studii, provedené na 2415 pacientů s diabetem 1. typu, splňovalo parametry přítomnosti metabolického syndromu 38% mužů a dokonce 40% žen! (Thorn *et al.* 2009).

Inzulínová rezistence předpovídá rozsah aterosklerózy a kardiovaskulární příhody nezávisle na ostatních rizikových faktorech, včetně glykémie a hladiny lipidů.

Akumulace tuku v centrální oblasti těla (obvod pasu!) úzce koreluje s rozvojem inzulínové rezistence. Zvětšení preexistujících tukových buněk, které následuje příbytek na váze, vede k lokálnímu zánětu tukové tkáně, infiltraci makrofágy a dalšími imunitními buňkami. Velké adipocyty jsou rovněž méně citlivé k anti-lipolytickému působení inzulínu a exprimují více prozánětlivé působících chemokinů a adiponektinu, interleukinu 6 a tumor necrosis faktoru- α , které ovlivňují senzitivitu tkání k inzulínu (Knights *et al.* 2014). Limitovaná suprese lipolýzy vede ke zvýšení hladiny volných mastných kyselin v cirkulaci a jejich influxu do jater a dalších orgánů, kde vedou k prohloubení inzulínové rezistence, zejména však v kosterním svalstvu. Akumulace tukové tkáně ve viscerální oblasti je asociována se zvýšením krevního tlaku a hladiny PAI-1 (inhibitor aktivátoru plasminogenu 1). Ektopická ložiska tuku ve svalech, játrech a cévní stěně potom aktivují leukocyty a zhoršování inzulínové rezistence pokračuje (Johnson & Olefsky 2013).

V játrech dochází k rozvoji inzulínové rezistence a steatózy. Inzulínová rezistence zde akceleruje glukoneogenezu, snižuje syntézu glykogenu a vede tak ke vzniku hyperglykémie nalačno. Vysoké hladiny volných mastných kyselin, pocházejících z lipolýzy tukové tkáně, stimulují syntézu VLDL částic cholesterolu, jejichž hyperprodukce vede k akumulaci tuku v játrech (Borén *et al.* 2013) a v cirkulaci ke zvýšení hladiny malých denzních částic LDL cholesterolu a následnému poklesu hladiny HDL částic cholesterolu (Adiels *et al.* 2008).

Zvýšení hladiny volných mastných kyselin vede u diabetiků 2. typu ke zhoršení sekrece inzulínu a navíc akumulace ektopické tukové tkáně v pankreatu dále negativně ovlivňuje funkci B-buněk (Tushuizen *et al.* 2007).

Inzulínová rezistence v játrech a tukové tkáni podporuje tedy vznik aterogenní dyslipidémie a generuje "low-grade" systémový zánětlivý stav s uvolňováním prozánětlivých faktorů. Ovlivňuje však rovněž i funkci endotelových buněk a makrofágů. Inzulín stimuluje produkce oxidu dusnatého i jeho protihrače endotelinu v endotelu. Inzulínová rezistence vede k poklesu tvorby vazodilatačně

a antiagregačně působícího oxidu dusnatého a neovlivňuje sekreci endotelinu (který působí vasokonstrikčně a proagregačně). Inzulínová rezistence v endotelových buňkách vede rovněž ke zvýšení hladiny adhezivních molekul ICAM-1 (intracellular adhesion molecule 1) a VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1). Vzniká tak nerovnováha, mající proaterogenní účinek (*Bornfeldt & Tabas 2011, Yoon et al. 2014*).

Vedle genetické složky se na rozvoji inzulínové rezistence podílí určitě i zevní faktory. Potvrzením zevního vlivu je i opačný směr – bylo prokázáno, že redukce hmotnosti (*Leon et al. 2014*) a dodržování „středomořské diety“ s vysokým obsahem nenasycených mastných kyselin a polyfenolů vede ke zvýšení kapacity antioxidačních systémů, snížení inzulínové rezistence a snížení hladiny prozánětlivých cytokinů (*Ceriello et al. 2014*).

Diabetici 1. typu rovněž mohou vykazovat známky inzulínové rezistence, v literatuře bývá někdy tento stav označován jako "double diabetes" (*Cleland et al. 2013*). Zvýšené riziko předčasné manifestace srdečně-cévních onemocnění u diabetiků 1. typu mnohem lépe predikují ukazatele inzulínové rezistence než ukazatele metabolické kompenzace (*Schauer et al. 2011*). Inzulínovou rezistenci je možné nejlépe změřit pomocí euglykemického hyperinzulinemického clampu; tato metoda však není použitelná v běžné praxi, místo ní je možné použít parametr odhadované celotělové spotřeby glukózy (eGDR = whole-body estimated glucose disposal rate) (*Williams et al. 2000*). Snížení hodnoty eGDR (= signalizuje přítomnost inzulínové rezistence) přitom může predikovat i riziko mikrovaskulárních komplikací (retinopatie a nefropatie), jak ukázala studie Eurodiab (*Chaturvedi et al. 2000*).

2.3.2. Hypertenze:

U jedinců s nadměrnou produkcí inzulínu (obezita, metabolický syndrom) dochází k retenci sodíku (anti-natriuretický efekt inzulínu), aktivaci sympatoadrenálního systému, který zcitlivuje cévní stěnu na přítomnost natria a systému renin-angiotenzin-aldosteron, který má rovněž vliv na zvýšení vazkonstrikční pohotovosti periferních cév.

Výskyt a průběh hypertenze se výrazně liší podle typu diabetu. Diabetes mellitus 1. typu bývá zpravidla provázen výskytem hypertenze při rozvoji diabetické nefropatie. To znamená, že v době diagnózy diabetu 1. typu bývá krevní tlak normální. Výjimku tvoří pochopitelně pacienti, kteří mají esenciální hypertenzi jako samostatné onemocnění, probíhající paralelně s diabetem 1. typu. Naproti tomu prevalence hypertenze u diabetiků 2. typu i v nepřítomnosti albuminurie je vysoká (až 71%) a při přítomnosti albuminurie stoupá až na 90% (*Tarnow et al. 1994*).

Současný výskyt hypertenze a diabetu (1. a 2. typu) významně zvyšuje riziko cévních mozkových příhod, ICHS, srdečního selhání a ischemické choroby dolních končetin a v důsledku toho i riziko úmrtí. Hypertenze také akceleruje rozvoj mikrovaskulárních komplikací, především diabetické retinopatie a nefropatie (*Perk et al. 2012*).

2.3.3. Dyslipidémie:

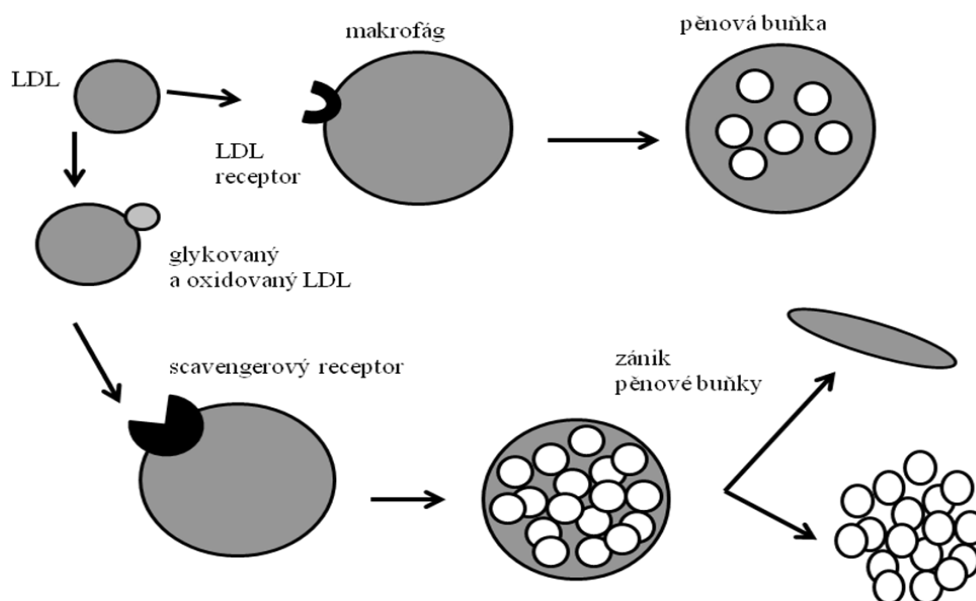
U diabetiků nelézáme zvýšené hladiny triglyceridů a pokles hladiny HDL-cholesterolu. Hlavní roli v těchto změnách hraje inzulínová rezistence, která vede stimulací lipolýzy k uvolnění mastných kyselin z tukové tkáně. Játra reagují na nadbytek nabídky volných mastných kyselin zvýšenou tvorbou VLDL částic, což se projeví v periferii zvýšením hladiny triglyceridů a recipročním poklesem HDL cholesterolu. Hladiny LDL-cholesterolu jsou u diabetiků podobné jako u zdravých jedinců, pro diabetes je ale typická tvorba tzv. malých denzních LDL částic, které velmi snadno podléhají glykaci, oxidaci a mají velký proaterogenní potenciál. Plazmatická hladina LDL cholesterolu, která je normální nebo jen lehce zvýšená, tak nemusí odrážet skutečné riziko aterosklerotických změn a komplikací u diabetu, a tak by měla být u diabetiků doplněna o stanovení hladiny apoproteinu B, který odráží počet LDL částic a jeho zvýšená hladina signalizuje přítomnost vysoce proaterogenních malých denzních LDL částic cholesterolu (*Li et al. 2014*), případně o stanovení non-HDL cholesterolu.

Malé denzní částice LDL cholesterolu mají tendenci akumulovat se u diabetiků v subendoteliálním prostoru. Tím, že apoprotein B pod vlivem přítomné hyperglykémie podléhá glykaci a následné oxidaci, proniká přes endotel do subendoteliálního prostoru velmi snadno. Přítomnost těchto částic následně aktivuje monocyty a signální cestu nukleárního faktoru κ B (NF- κ B), který stimuluje migraci hladkých svalových buněk (*Mazzone et al. 2008*) a urychluje tak atherogenezu.

Glykace LDL částic cholesterolu a jejich následná oxidace rovněž zapříčiní usnadnění vstupu LDL částic cholesterolu do makrofágů v subendoteliálním prostoru přes scavengerové receptory (obr. 4) a nikoliv receptory pro LDL cholesterol, což opět urychluje atherogenezu (*Hopkins 2013*).

Nezávislým rizikovým faktorem pro rozvoj aterosklerózy je i hypertriglycerolémie, jejíž zvýšené hladiny nalézáme zejména u diabetiků 2. typu jako součást metabolického syndromu. Zvýšení hladiny triglyceridů nalézáme velmi často jako součást dalších změn lipidogramu, zejména jsou provázené alteracemi v hladině HDL a LDL cholesterolu. Ačkoliv většina studií nalézá přímý vztah mezi hladinou triglyceridů a srdečně-cévními onemocněními, často se tento vztah stane nesignifikantním po adjustaci na hladinu dalších lipidů a dalších proměnných (*Fontbonne et al. 1989*). Plazmatické hladiny triglyceridů odrážejí koncentraci plazmatických částic, které je přenáší: lipoproteinů o velmi nízké hustotě (very low density lipoproteins VLDL), chylomikronů a jejich remnantních částic. Hypertriglyceridémie často vede ke snížení HDL-cholesterolu a zvýšení hladiny malých denzních LDL částic, může rovněž stimulovat atherogenezu přes excesivní produkci volných mastných kyselin, prozánětlivých cytokinů, fibrinogenu a vést k poruše koagulace a fibrinolýzy, tedy jevů doprovázejících metabolický syndrom (*Tenenbaum et al. 2014*).

Obr. 4: Vstup LDL částic cholesterolu do makrofágů (vlastní schéma)



2.3.4. Obezita:

Nadváha je definována jako hodnota body mass indexu (BMI) mezi 25 - 29,9 kg/m² a obezita jako hodnota BMI nad 30 kg/m².

Obezita je dobře známý rizikový faktor pro rozvoj aterosklerózy, i když mechanismus není zcela jasný (Nissen *et al.* 2008). Meta-analýza 57 prospektivních studií, zahrnující téměř 900 tisíc účastníků ukázala, že s každým zvýšením BMI o 5 kg/m² nad 25 kg/m² dochází ke zvýšení celkové mortality o 30% a zvýšení kardiovaskulární mortality dokonce o 40%. Nejnižší mortalita byla přitom zaznamenána při hodnotách BMI mezi 22,5 - 25 kg/m² (Whitlock *et al.* 2009).

V posledních letech se za základ považuje akumulace viscerálního tuku, který je příčinou řady metabolických abnormit. Expanse tukové tkáně je zapříčiněna spíše hypertrofií adipocytů než jejich množstvím a velké adipocyty jsou méně citlivé k anti-lipolytickému účinku inzulínu a exprimují větší množství prozánětlivých chemokinů (Rask-Madsen & Kahn 2012). Tuková tkáň je tedy nyní považována za nezávislý a aktivní endokrinní orgán, produkující adipokiny, jako je leptin, tumor-necrosis faktor α , resistin a adiponektin, které kontrolují metabolismus, energetickou homeostázu a inzulínovou senzitivitu. Zdá se, že některé adipokiny mohou být spojnicí mezi obezitou a aterosklerózou právě svým vlivem na funkci endotelu, hladkých svalových buněk a makrofágů v cévní stěně (Ebrahimi-Mamaeghani *et al.* 2015, Marinou *et al.* 2010, Yoo & Choi 2014) (obr. 5). Nepříznivý metabolický vliv mohou mít přitom i ektopická ložiska tuku, jako tuk uložený v perikardu, v játrech, svalech, kolem cév a v renálních sinusech (Lim & Meigs 2013, Lim 2014, Sattar & Gill 2014).

Akumulace tukové tkáně v centrální oblasti bývá často právě pro změněné vlastnosti tukové tkáně označována jako „adiposopatie“. Součástí jsou změny:

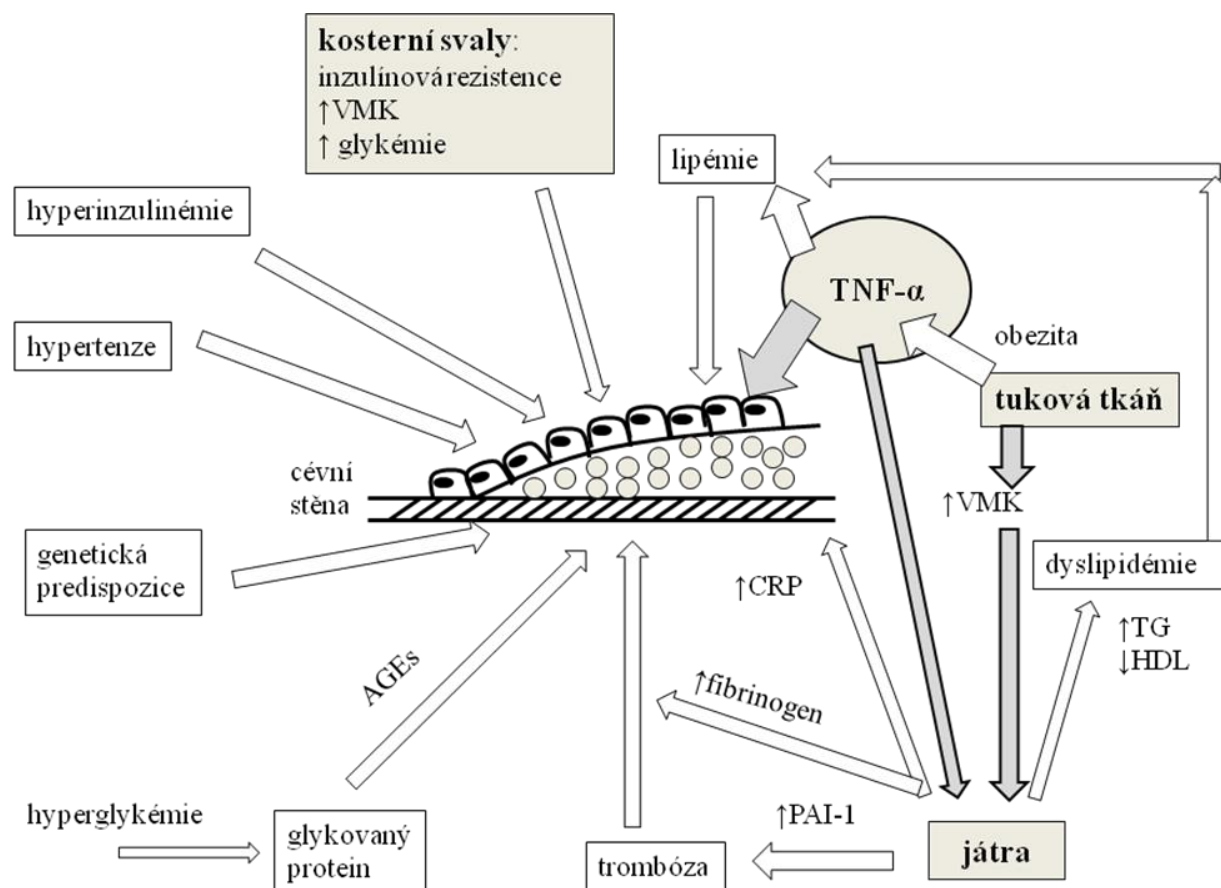
1/ anatomické - hypertrofie adipocytů s akumulací tukové tkáně v centrální oblasti, v subkutánní oblasti břicha, oblasti perikardu a perivaskulárně. Zvýšení hladiny cirkulujících volných mastných kyselin následně vede k tukové infiltraci jater (se vznikem nealkoholické steatohepatitidy jater), svalů (s inkluzemi tuků v myocytech a následným zhoršením inzulínové rezistence), pankreatu (s následným selháním funkce a zánikem B-buněk), myokardu (s infiltrací kardiomyocytů a následnou dysfunkcí srdečního svalu) a ledvin (s následnou poruchou glomerulární kapilární funkce).

2/ endokrinní – zahrnující procesy angiogeneze, tvorby extracelulární matrix, lipogeneze, glukózového metabolismu, lipidového metabolismu, produkce faktorů renin-angiotenzin-aldosteronové osy, produkce růstových faktorů, produkce enzymů a hormonů. Adipocyty mají na svém povrchu receptory pro růstové faktory, katecholaminy a cytokiny.

3/ imunologické - dysfunkční adipocyty – prozánětlivý stav (Bays 2014).

Ženy s diabetem 1. typu mají tendenci akumulovat tuk v centrální oblasti v porovnání s nediabetickými kontrolami (Krishnan *et al.* 2012). Rovněž přibírání na váze (dokumentováno ve studii DCCT v průběhu 6,5 let sledování diabetiků 1. typu), zejména příbytek BMI o více než 4,39 kg/m² v porovnání s těmi, kteří přibrali méně, byl asociován s nárůstem centrální obezity, dávky inzulínu, dyslipidémie, systolického a diastolického krevního tlaku a zesílení intimo-mediální tloušťky (Purnell *et al.* 2013).

Obr. 5: **Patogeneza vaskulární diabetické nemoci** (adaptováno podle Libby & Plutzky 2002)



Vysvětlivky:

AGEs = pozdní produkty glykace
PAI-1 = inhibitor aktivátoru plazminogenu I
CRP = C-reaktivní protein
TG = triglyceridy
HDL = high density lipoprotein
VMK = volné masné kyseliny
TNF- α = tumor necrosis factor α

2.3.5. Další rizikové faktory srdečně-cévních onemocnění

V patogeneze srdečně-cévních onemocnění se může účastnit i celá řada dalších rizikových faktorů, jako je kouření (*Rosvall et al. 2015*) a například i nízká hladina vitamínu D (*Mandarino et al. 2015*).

Kouření cigaret je považováno za dobře známý rizikový faktor aterosklerózy (*Wannamethee et al. 2005, Kim et al. 2013, Whitley et al. 2012*) a její klinické manifestace – srdečně-cévních onemocnění. Mechanismy, vedoucí ke zvýšení rizika srdečně-cévních onemocnění, jsou komplexní. Jedná se o vazokonstrikci arteriol v důsledku aktivace sympatiku, zvýšení viskozity krve a zvýšení hladiny fibrinogenu, zvýšení hladiny inhibitoru plazminového aktivátoru (což zvyšuje riziko vzniku trombotických komplikací), leukocytózu v důsledku aktivace chronického subklinického zánětu, zhoršení imunitních funkcí; současně dochází i ke zhoršení dalších rizikových faktorů aterosklerózy – zvýšení hladiny non-HDL-cholesterolu, zvýšení hladiny homocysteinu, zvýšení peroxidace LDL cholesterolu, zvýšení krevního tlaku a urychlení tepové frekvence (*Ambrose & Barua 2004*).

Vitamín D je steroidní hormon, jehož primárním úkolem je regulace kalcio-fosfátového metabolismu a metabolismu kostní tkáně (*Thrall & Fowlkes 2013*), a to skloubením funkce příštňných tělísek, ledvin a tenkého střeva. Do organismu se může dostávat potravou, ale hlavním zdrojem vitamínu D je konverze cholesterolu v kůži po ozáření ultrafialovou složkou světla. Jaderné receptory pro vitamín D jsou rozprostřeny široce v různých tkáních napříč celým tělem a úkolem vitamínu D je vedle regulace imunitního systému a anti-proliferativního efektu na buňky i účast ve fyziologických funkcích kardiovaskulárního systému. Deficit vitamínu D tak může být spojen s celou řadou autoimunitních onemocnění, infekcí, řadou tumorů a rovněž vyššího výskytu srdečně-cévních onemocnění včetně hypertenze a diabetu (*Mandarino et al. 2015, Ryu et al. 2014*).

2.3.6. Genetické pozadí a individuální citlivost:

Pro existenci genetických rizikových faktorů diabetických komplikací hovoří údaje o prevalenci a incidenci komplikací ve vztahu k délce a kompenzaci diabetu a familiární výskyt. Data se týkají především výskytu diabetické nefropatie a makrovaskulárních komplikací. Obecně je přijímán názor, že hlavními rizikovými faktory rozvoje pozdních diabetických komplikací je trvání choroby, míra hyperglykémie a genetická složka. Empiricky dobře známým faktem je, že doba nástupu, rychlost progresu a celková míra postižení diabetickými komplikacemi vykazují zřetelnou interindividuální variabilitu. Podíl genetické predispozice na celkové variabilitě je ovšem obtížné

posoudit. Z klinické praxe víme, že existují diabetici, u kterých se i přes velmi dobrou kompenzaci rozvinou poměrně brzy závažné komplikace, naopak jsou tací, u nichž diabetes probíhá dlouho bez komplikací i při mnohem horší metabolické kompenzaci, takže se nabízí možnost genetické predispozice k rozvoji diabetických komplikací (*Avramoglu et al. 2013, Chen et al. 2014, Zeadin et al. 2013*).

Patofyziologie diabetických komplikací je mnohostupňová. Změny primárně indukované hyperglykemií jsou amplifikovány dalšími modulujícími faktory, což nakonec vede k rozvoji klinicky manifestních diabetických orgánových komplikací. Antioxidační a prooxidační, glykační a deglykační, prozánětlivá a protizánětlivá kapacita v širokém slova smyslu vykazují populační variabilitu jako důsledek populační genetické variability (*Ruiz 1997*). Většina genů kódujících proteiny (tj. enzymy, receptory a transkripční faktory) zapojené v těchto procesech vykazuje tzv. genetický polymorfismus. Polymorfismus v genetickém slova smyslu značí situaci, v níž pro určitý gen existuje v populaci vícero alel (nejčastěji dvě – bialelický polymorfismus) a alelická frekvence nejméně čtené varianty je $> 1\%$. Substitute vzácnější než 1% jsou označovány jako mutace. Predisponující genotyp zvyšuje pravděpodobnost rozvoje komplikací, ale nedeterminuje jednoznačně jejich přítomnost (*Whitfield 2014*). Pravděpodobnost rozvoje komplikací se zvyšuje při simultánním výskytu určitého souboru alel (= polygenní dědičnost), z nichž každá jednotlivá není sama o sobě výrazně patogenní (= proto jejich vysoká frekvence v populaci). Jako u všech komplexních nemocí, spoluúčast epigenetických faktorů (kouření, dietní návyky, farmakoterapie, pohybová aktivita a další) hraje důležitou roli a bohužel, z pohledu studia genetiky komplikací, dále komplikuje už tak složitou situaci.

Většina geneticko-epidemiologických studií považovala původně kandidátní geny mikrovaskulárních diabetických komplikací za totožné s kandidátními geny pro kardiovaskulární onemocnění. Postupně se však ukázalo, že geneticky nejde o zcela stejné entity. Historicky existuje určitý paradox v pohledu na tentýž problém z hlediska kardiologa a diabetologa. Diabetes je tradičně považován za rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění a naopak tzv. makrovaskulární choroba za komplikaci diabetu (tedy s intuitivním předpokladem, že při dobré kompenzaci diabetu lze jejímu rozvoji předejít). Diabetes, a zejména diabetes 2. typu, díky své etiopatogenezi a generalizované dysregulaci metabolismu zahrnuje všechny tradiční rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění (hypertenze, dyslipidemie, mikroalbuminurie a hyperinzulinemie), ale navíc i většinu netradičních, a to jako následek hyperglykemií indukovaných změn (zánět, zvýšený oxidační stres a glykace, změněné koagulační a fibrinolytické parametry a další), které mohou dále ovlivňovat expresi dalších genetických polymorfismů (*Bowden 2002, Holdt & Teupser 2013*).

Protože ateroskleróza je komplexní nemoc, způsobená souhrou genetických a modifikujících faktorů zevního prostředí, identifikace jednoho kandidátního genu není možná a výzkum se tudíž soustředil na řadu tzv. kandidátních genů. Pokroky v molekulárních studiích, zaměřených na genetické markery kardiovaskulárních onemocnění dovolují lépe pochopit interindividuální rozdíly a mohou

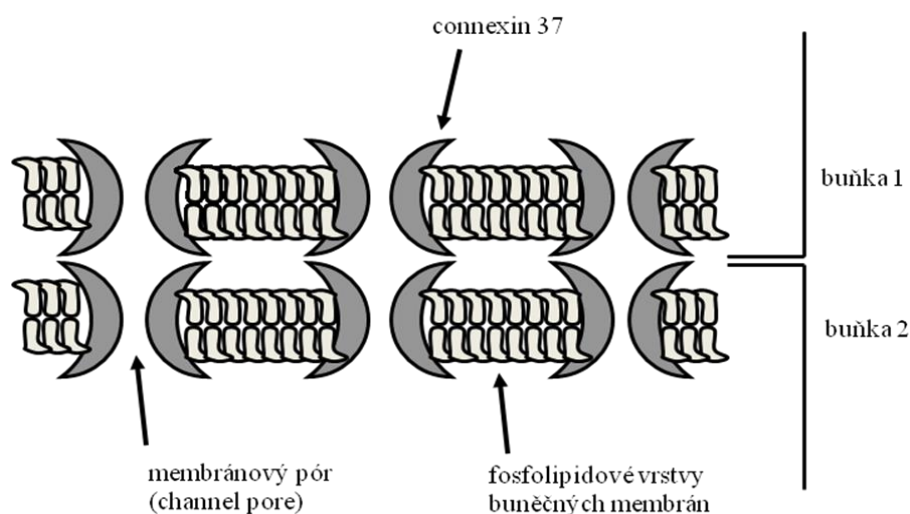
pomoci v detekci rizikových jedinců, u kterých by potom intenzívnější léčebné strategie vedly k redukci rizika rozvoje život ohrožujících komplikací.

Mezi kandidátní geny, jejichž polymorfismus se již v laboratořích, věnujících se výzkumu aterosklerózy, začíná vyšetřovat, patří například polymorfismus genu pro endoteliální syntázu oxidu dusnatého (eNOS -786T>C a G8947), angiotensin konvertující enzym (Ins/Del), apolipoprotein B-100 (R3500Q), lymfotoxin α (C804A) a β -fibrinogen (-455G>A).

Jedním z recentně diskutovaných kandidátních genů je gen kódující protein connexin 37 (Cx37). Tato bílkovina je součástí mezibuněčných spojů, zodpovědných za komunikaci buněk, včetně buněk cévní stěny a makrofágů (*Hou et al. 2008*). A právě proto se polymorfismus genu pro Cx37 diskutuje z hlediska možnosti jeho účasti na rozvoji aterosklerotických lézí jako následku poruchy mezibuněčné komunikace mezi endoteliálními buňkami, hladkými svalovými buňkami cévní stěny a makrofágy. Connexin 37 je členem rodiny bílkovin, tvořících mezibuněčné spoje ("gap-junctions") (obr.6) a majících zodpovědnost za permeabilitu pro různé signální molekuly. Polymorfismus (serin nabo prolin v pozici 39) této bílkoviny může měnit signalizaci mezi jednotlivými buňkami a proto byl identifikován jako možný rizikový faktor pro rozvoj aterosklerózy a kardiovaskulárních onemocnění. Z tohoto důvodu je nutné na polymorfismus genu Cx37 (1019C > T; Pro319Ser) nahlížet jako na možný prognostický marker aterosklerózy (*Brisset et al. 2009, Derouette et al. 2009, Kwak et al. 2002, Morel et al. 2009*).

Ve studiích, zaměřených na hodnocení přítomnosti preklinické aterosklerózy, vyjádřené jako intimo-mediální tloušťka hodnocená pomocí ultrazvukového vyšetření karotických tepen a/nebo měřením indexu kotník-paže, byl zjištěn projektivní vliv přítomnosti alely T na preklinickou aterosklerózu u žen s vyšší lačnou glykemií a diabetem (*Pitřha et al. 2011*).

Obr. 6: Schéma transmembránových pórů, zodpovědných za mezibuněčnou komunikaci („gap junctions“) (upraveno podle Dhein 2006)



2.3.7. Pohlavní rozdíly metabolismu a složení těla

Ženy mají vyšší obsah tukové tkáně v procentech, méně svalové hmoty, méně viscerální bílé tukové tkáně a více podkožní tukové tkáně, obojí v abdominální a femorogluteální oblasti (Karastergiou *et al.* 2012).

Zatímco hodnota BMI je prediktorem mortality u lidí (Whitlock *et al.* 2009), distribuce tukové tkáně je prediktorem především metabolického zdraví. Zatímco nízké množství podkožní tukové tkáně je profitní, velké množství viscerální tukové tkáně je spojeno s nepříznivými změnami v metabolismu tuků a glukózy (Bluher 2010). Distribuce tuku ve femorogluteální oblasti by navíc mohla mít protektivní efekt před rozvojem diabetu a celkovou mortalitou (Pischon *et al.* 2008).

Za bazálních podmínek je podkožní tuková tkáň z horní poloviny těla více lipolyticky aktivní než tuková tkáň dolní poloviny těla, a to stejně u obou pohlaví. Uvolňování volných mastných kyselin z podkožní tukové tkáně u mužů je méně suprimováno inzulinem, zatímco u žen je méně suprimováno uvolňování volných mastných kyselin z viscerální tukové tkáně (Camhi *et al.* 2011). Ženský lipidový metabolismus má za úkol více hromadit tukovou tkáň v podkoží, více v dolní polovině těla, zatímco muži mají tendenci akumulovat tuk ve viscerální oblasti a jsou schopni více pohotově oxidovat volné mastné kyseliny než ženy (což souvisí se „specializací“ metabolismu, u žen hraje roli příprava na reprodukci a laktaci). Nižší akumulace tuku ve viscerální oblasti u žen tak vede k lepší inzulinové senzitivitě. Inhibice lipolýzy inzulinem má za následek vyšší akumulaci triglyceridů.

Glukózový metabolismus odráží u obou pohlaví fyziologický stav a fyzickou kondici. V průběhu cvičení ženy oxidují více tuků a méně sacharidů, ztrácí méně zásobního glykogenu ze svalové tkáně a vykazují nižší jaterní produkci glukózy (Tarnopolsky & Ruby 2001, Varlamov *et al.* 2014).

Užívání hormonální antikoncepce je spojeno se snížením inzulinové senzitivity a snížením hladiny estrogenů, což napovídá, že estrogeny by měly ženy chránit před rozvojem inzulinové rezistence, současně však zvyšují akumulaci tukové tkáně v subkutánní oblasti a zvyšují oxidaci volných mastných kyselin (Jelenik & Roden 2013, Clegg 2012, Gupte *et al.* 2015).

2.3.8. Vliv menopauzy

Ženská populace je za fyziologických podmínek hormonálně chráněna před rozvojem aterosklerotických změn v cévní stěně. Studium ženské populace nabízí možnost období akcelerace aterosklerotických změn zachytit. Důvodem, proč je ženská populace z tohoto pohledu velice vhodná ke studiu, je opožděný nástup aterosklerotického procesu, který začíná akcelarovat až po menopauze, tedy v období, které je možné poměrně dobře definovat (Santoro & Sutton-Tyrrell 2011). Diabetes mellitus, především 2. typu, však zcela eliminuje časový odklad výskytu kardiovaskulárních onemocnění u žen (Barret-Connor *et al.* 1991).

3. Klinická manifestace komplikací diabetu

3.1. Mikrovaskulární komplikace

3.1.1. Diabetická retinopatie

Diabetická retinopatie patří mezi nejčastější mikrovaskulární komplikace diabetu a nejčastější příčina slepoty od 20 do 74 let věku. Relativní riziko oslepnutí je u osob s diabetem 5,2x vyšší než u nediabetiků (*Saaddine et al. 2008*).

V patogenezi diabetické retinopatie hraje pravděpodobně velkou úlohu chronická hyperglykémie a polyolová cesta. Hromaděním sorbitolu v buňkách dochází k osmotickému stresu v kapilárách sítnice. U zvířecích modelů bylo hromaděním sorbitolu následováno tvorbou mikroaneurysmat, zesílením bazální membrány a ztrátou pericytů. Glykace proteinů a oxidativní stres vedou k poškození buněk rovněž. Aktivací proteinkinázy C dochází k četným změnám v buňkách, včetně zvýšené produkce bílkovin matrix, jako kolagenu a fibronektinu, a zvýšení sekrece vazoaktivních mediátorů, jako endotelinu. Následkem těchto změn dochází k zesílení bazální membrány, zvýšení její permeability a ke změnám toku v retinálních kapilárách (*Fong et al. 2004*).

Tyto biochemické cesty jsou spojeny s aktivací signálních cest a produkcí růstových faktorů jako VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor), TGF (transformující růstový faktor), IGF-1 (insulin-like growth factor 1), a PEDF (pigment epithelium-derived growth factor = růstový faktor odvozený z pigmentového epitelu). Právě sekrece VEGF je u diabetické retinopatie zvýšená, pravděpodobně jako odpověď na hypoxii. VEGF vykazuje mitogenní aktivitu pro cévní endotel a v kapilárách sítnice je jedním z hlavních spouštěčů neovaskularizace. Na zvířecích modelech právě suprese tvorby VEGF byla spojena se zpomalením progresu retinopatie. Rovněž růstový hormon a IGF-1 mohou hrát významnou roli v progresi diabetické retinopatie, hladina IGF-1 stoupá v celé řadě stavů, rovněž však po rychlém zlepšení metabolické kompenzace, což vysvětluje progresi diabetické retinopatie, následující prudký pokles v hodnotě glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} (*Chantelau 1998*). V pericytech dochází rovněž k sekreci TGF-β, který je důležitým inhibitem neovaskularizací. Pokles jeho hladiny potom proces neovaskularizace zvyšuje. Rovněž pigmentový epitel sítnice produkuje inhibitor proliferace, a to PEDF.

Velký vliv na rozvoj diabetické retinopatie a zejména její progresi, mající vliv na centrální zrakovou ostrost a vyžadující fokální nebo panretinální laserfotokoagulační léčbu, má nedostatečná metabolická kontrola (*Brown et al. 2003*) a doba trvání hyperglykémie (*UKPDS 2004*). Dalším faktorem, který významně ovlivňuje vývoj retinopatie, je nekorigovaná hypertenze. Zvýšení diastolického krevního tlaku je spojené s nárůstem makulárního edému (*UKPDS 2004*). Rovněž vysoká hladina oxidovaných částic LDL cholesterolu může ovlivnit vývoj retinopatie několika způsoby. Může mít toxický vliv na endotel kapilár a pericyty, může vést ke zvýšení viskozity krve nebo způsobit poruchu fibrinolytického systému (*Cusick et al. 2003*). Je jednoznačně prokázána spojitost mezi hladinou LDL cholesterolu a výskytem tvrdých exsudátů na sítnici, nebyla prokázána souvislost mezi hladinami celkového, LDL, HDL cholesterolu a triacylglycerolů a rozvojem a progresí

diabetické retinopatie. Dalšími rizikovými faktory, vedoucími k progresi retinopatie, jsou anémie a proteinurie (*Herman & Friedman 1994*). Progresi retinopatie může urychlovat i gravidita a některé oční faktory, jako myopie a jizvy po proběhlé chorioretinitidě.

Diabetická retinopatie je souhrn cévních a ložiskových změn sítnice, které jsou výsledkem systémových (metabolických, endokrinních a hematogenních) faktorů a anatomických poměrů oka. Změny, vznikající při diabetické retinopatii, můžeme vidět při vyšetření očního pozadí (fundoskopie) a můžeme je rozdělit do 3 kategorií:

- následek prosakování z kapilár (hemorhagie, lipidní exsudáty, edém sítnice)
- následek poškození struktury cévní stěny kapilár (mikroaneurysmata, flebopatie)
- následek ischémie a nadprodukce růstových faktorů (vatovitá ložiska, intraretinální mikrovaskulární abnormality IRMA, preretinální neovaskularizace, fibrovaskulární proliferace, trakční amoce sítnice, preretinální krvácení a krvácení do sklivce) (*Molnářová 2012*).

Diabetická retinopatie je obvykle klasifikována jako mírná, středně závažná a závažná neproliferativní retinopatie a proliferativní retinopatie. Neproliferativní retinopatie zahrnuje mikroaneurysmata, která jsou obvykle první známkou poškození kapilár sítnice, dále drobná tečkovitá krvácení ve střední vrstvě sítnice, flebopatii, IRMA, tvrdé exsudáty tvořené lipidovými depozity, typicky lokalizovanými na okraji hemorhagií, a retinálním edémem, ke kterému dochází následkem zvýšení permeability kapilár a průnikem tekutiny do okolí kapilár. Proliferativní retinopatie je charakterizována novotvorbou cév na povrchu sítnice, jejichž stěna není pevná a velmi snadno může dojít ke krvácení do sklivce s následným omezením visu. Bílé oblasti sítnice ("vatovitá ložiska") jsou rovněž známkou proliferativní retinopatie (*Watkins 2003*).

3.1.2. Diabetický makulární edém

Diabetický makulární edém (makulopatie, DME) je postižení sítnice oka v místě nejostřejšího vidění, tzv. makuly, žluté skvrny. Rizikovými faktory vzniku jsou hyperglykémie, hypertenze a dyslipidémie. Dochází k otoku sítnice a vzniku exsudátů v místě žluté skvrny (*Ernes 2013*). Klinicky signifikantní DME postihuje 6 až 10 % pacientů s cukrovkou a je spolu s diabetickou retinopatií nejčastější příčinou slepoty osob ve věku 20–74 let ve vyspělých průmyslových zemích. Prevalence DME narůstá s trváním diabetu. U diabetiků 1. typu se do 5 let od diagnózy nemoci DME prakticky nevyskytuje, zatímco po 20 letech má DME téměř 30 % nemocných. U diabetiků 2. typu léčených inzulinem je DME častější než u diabetiků na perorální léčbě. Prevalence edému narůstá s délkou onemocnění, s vyšší hladinou glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) a proteinurií.

Dlouhodobá hyperglykémie vede různými mechanismy k poruše mikrocirkulace a zvýšení permeability kapilár. Hyperglykémie zvyšuje krevní viskozitu, mění koncentraci plazmatických proteinů a stupňuje agregabilitu trombocytů. Změny rigidity a flexibility erytrocytů vedou k mikrotraumatizaci endotelových buněk kapilár, čímž se z poškozeného endotelu uvolňuje von Willebrandův faktor, který má přímý pro-agregační vliv. Mechanické poškození je zřejmě výraznější

také díky zrychlenému průtoku krve kapilárami, který provází hyperglykémii. Důležitou roli hraje i leukostáza. Velikost leukocytů téměř dosahuje průměru kapilár. Díky své pozoruhodné schopnosti deformace jimi ale u zdravého jedince bez problému procházejí. U diabetiků se zvyšuje jejich adherence k endotelu a mohou tak uvolňovat proteolytické enzymy a volné kyslíkové radikály. Tyto změny mají za následek kapilární okluzi. Na hypoxii je nejcitlivější jemná kapilární síť makuly a jejich důsledkem je tzv. capillary dropout, vymizení kapilár z perifoveolární oblasti. Ve chvíli, kdy se diabetická retinopatie vyvinula, snižuje se průtok krve ve střední periférii sítnice. Je to ochranný mechanismus, jímž se zachová normální průtok ve funkčně důležitější makulární oblasti (Kolář 2013). Teprve následkem dalšího poklesu průtoku krve sítnicí a vznikem rozsáhlejších periferních ischemických oblastí dramaticky klesá průtok krve v makule. Přímý vliv na kapilární okluzi mají zřejmě i lipoproteiny nízké denzity, inzulin, histamin a uvolněné katecholaminy v průběhu reaktivních hyperglykemií. Okluzivní procesy již přímo vedou ke vzniku ischemických oblastí v sítnici a k následné hypoxii až úplné anoxii přilehlých tkání (Sosna et al. 2012).

V patofyziologii DME hrají u diabetiků roli i chronické systémové zánětlivé procesy kapilár. V jejich průběhu se uvolňují zánětlivé mediátory, jako je interleukin, tumor necrosis factor- α (TNF- α) (Aveleira et al. 2010), intercelulární adhezivní molekuly (ICAM) a angiotenzin II, které aktivují neurodegenerativní změny nervových a gliálních buněk sítnice. Důsledkem těchto procesů je prohlubující se hypoxie makulární oblasti. Ta zvyšuje produkci vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF), který je nejenom silným angiogenním faktorem, ale zvyšuje i propustnost kapilár, což vede k akumulaci extracelulární tekutiny. Na buněčné úrovni dochází k zesílení bazální membrány, poruše funkce pericytů a rozvolnění endotelových buněčných vazeb (Wang et al. 2010).

Diabetická makulopatie tedy vzniká následkem zhroucení hematoikulární bariéry a ve svém důsledku vede k akumulaci extracelulární tekutiny, edému přilehlé sítnice a k typickému ukládání lipoproteinů ve formě tvrdých exsudátů.

Makulární edém může být:

- fokální, který je charakterizován především diskretním sáknutím z mikroaneuryzmat a kapilár
- difuzní, který je charakterizován výrazným sáknutím především dilatovaných kapilár v perifoveální oblasti a z hlubokého kapilárního řečiště
- cystoidní, který doprovází pravidelně difuzní a je charakterizován sáknutím do preformovaných prostor hlubších především nervových vrstev sítnice
- ischemická makulopatie, která je charakterizována úbytkem až zánikem perifoveolární kapilární sítě a významným rozšířením foveolární avaskulární zóny a výrazně poškozuje zrakovou ostrost
- smíšený – v klinické praxi jsou pozorovány široké škály smíšených forem (Sosna et al. 2012).

V patogenezi diabetického makulárního edému se může též podílet porucha funkce bílkovin tzv. tight junctions, z nichž nejdůležitější je occludin. Tento protein v mezibuněčných spojích plní úlohu regulátoru přestupu bílkovin a tuků z cév do tkáně sítnice (Antonetti et al. 1999).

3.1.3. Diabetická nefropatie

Diabetická nefropatie je chronické postižení ledvin, vznikající v důsledku diabetické metabolické poruchy. Se zvyšujícím se počtem nemocných s diabetem, zejména s diabetem 2. typu, se zvyšuje i počet nemocných s diabetickým onemocněním ledvin. Podle údajů ÚZIS bylo v roce 2013 v České republice 104 272 nemocných s diabetickou nefropatií (meziroční vzestup o 7 tisíc pacientů), z nichž téměř 38 000 se již nacházelo ve fázi chronické renální insuficience (ÚZIS 2015).

V úvodní fázi hyperfiltrace, která je provázená hypertrofií ledvin, následuje zmnožení extracelulární matrix, ztlustění bazální membrány a expanzi mesangia. Změnou charakteru bazální membrány (změny kolagenu a úbytek heparansulfátu) se zvyšuje permeabilita bazální membrány, která propouští nejprve jen selektivně albumin, posléze vzniká neselektivní proteinurie. První známkou incipientní nefropatie je tedy mikroalbuminurie, tedy zvýšený selektivní odpad albuminu do moči. Další fází je již manifestní nefropatie, kterou charakterizuje trvalá neselektivní proteinurie nad 0,5g bílkoviny/24hod, hypertenze a progredující pokles renální funkce. Diabetická nefropatie patří k častým příčinám nefrotického syndromu. Neléčené nebo nedostatečně léčené diabetické onemocnění ledvin posléze poměrně rychle dospěje do fáze chronické renální insuficience a nakonec i chronického selhání ledvin. Hlavními faktory, které se podílí na progresi diabetické nefropatie, jsou systémová a glomerulární hypertenze, proteinurie, dlouhodobá hyperglykémie, nadměrný příjem bílkovin, dyslipidémie a kouření. V rozvoji onemocnění hraje roli i genetická predispozice (Hovind *et al.* 2003).

Základním jevem, který stojí na počátku vývoje diabetické renální mikroangiopatie, je hyperglykémie. Hyperglykémie aktivuje proteinkinázu C, zvyšuje aktivitu polyolové cesty, podílí se na glykaci proteinů a lipidů, zvyšuje produkci extracelulární matrix a snižuje produkci heparansulfátu, který je důležitou součástí bazální membrány glomerulů (obsahuje hodně negativních nábojů a funguje jako aniontový repulzní filtr). Na rozvoji diabetické nefropatie se podílí aktivace celé řady signálních cest a zvýšení produkce cytokinů a růstových faktorů, zejména TGF- β , produkovaný monocyty, mesangiálními i tubulárními buňkami, který vede k hypertrofii mesangiálních buněk a expanzi extracelulární matrix. TNF- α je produkován monocyty a indukuje proliferaci mesangiálních buněk, podporuje produkci dalších cytokinů mesangiálními buňkami a indukuje syntézu prostaglandinů a volných kyslíkových radikálů. Interleukin-6 je tvořen monocyty/makrofágy, endoteliálními a mesangiálními buňkami a opět indukuje proliferaci mesangiálních buněk. Pravděpodobně se podílí i na zvyšování hladiny fibrinogenu, které u diabetiků často pozorujeme. Destičkový růstový faktor (PDGF = platelet-derived growth factor) se uvolňuje z α -granul destiček, ale je secernován rovněž endoteliálními, mesangiálními a epitelovými buňkami glomerulů a působí jako mitogen na mesenchymální buňky. Bazický fibroblastový růstový faktor bFGF je produkován v endoteliálních a mesangiálních buňkách a vykazuje mitogenní efekt na mesangiální, endoteliální a epitelové buňky, buňky hladkého svalstva a fibroblasty. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) vykazuje často zvýšenou hladinu v ledvinách diabetiků, pravděpodobně se podílí na hypertrofii ledvin v časných stádiích

diabetické nefropatie a zvyšuje transport glukózy do buněk pomocí transportéru GLUT-1 zatím nejasným mechanismem (*Chábová 1999*).

3.1.4. Diabetická neuropatie

Diabetická neuropatie znamená poškození senzitivních, vegetativních a nakonec i motorických nervů u pacientů s diabetem. Podkladem počátečních stadií diabetické neuropatie jsou biochemické změny neuronu a dalších součástí periferního nervu. V dalším průběhu dochází v nervu ke vzniku již obtížně ovlivnitelných nebo dokonce nevratných strukturálních změn. Hlavními morfologickými projevy jsou kombinace demyelinizace a axonální negenerace myelinizovaných vláken, degenerativní změny nemyelinizovaných vláken a endoneurální mikroangiopatie. V konečných stádiích dochází až k úplnému zániku a ztrátě nervových vláken. Ke klinickým projevům manifestní neuropatie, která predilekčně postihuje nejdelší nervy (tj. nervy na dolních končetinách), patří zejména projevy iritace nervu (tj. parestézie, dysestézie) a projevy ze ztráty funkce nervu (tj. ztráta cití včetně vymizení přenosu bolestivých vjemů). V oblasti autonomního nervstva je přítomnost neuropatie provázána významnými klinickými projevy v řadě orgánových systémů. V kardiovaskulárním systému dochází k rozvoji ortostatické hypotenze a poruše variability srdeční frekvence, v gastrointestinálním traktu ke vzniku diabetické gastroparézy s poruchou vyprazdňování žaludku či diabetické enteropatie se střídáním epizod průjmů a obstipace, v urogenitálním traktu může dojít k manifestaci široké škály poruch včetně neurogenního močového měchýře či erektilní dysfunkce u mužů. Diskutován je i možný podíl autonomní neuropatie jako rizikového faktoru náhlých úmrtí u diabetických pacientů (*Boulton et al. 2004*). Základním patogenetickým mechanismem, který se uplatňuje při vzniku diabetické neuropatie, je dlouhodobá expozice nervové tkáně hyperglykémii. Poškození nervu je tak pravděpodobným důsledkem jednak přímých účinků dlouhodobé hyperglykémie na nervovou tkáň, jednak i účinků nepřímých, podmíněných ischemií nervu při hyperglykemií navozeném snížení krevního průtoku. Hlavní uvažované mechanismy, kterými se hyperglykémie na poškození nervu podílí, jsou:

- aktivace polyolové cesty a navazující odchylky
- poruchy intracelulárního přenosu signálů a změny v aktivitě membránové iontové pumpy $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPázy se snížením rychlosti přenosu vzruchu
- změny v produkci vazoaktivních faktorů, například snížení produkce vazodilatačně fungujícího oxidu dusnatého, což vede ke snížení průtoku ve vasa nervorum
- poruchy nervových růstových faktorů, kam je u diabetiků 1. typu možno přiřadit i efekt deficitu endogenního inzulínu (*Ghorbani & Shafiee-Nick 2015*).

Zatímco úroveň glykemické kontroly hraje roli především u diabetiků 1. typu, u pacientů s neuropatií při diabetu 2. typu se v patogenezi účastní i obezita, hypertenze, dyslipidémie, zánět a inzulínová rezistence (*Callaghan et al. 2012*).

3.2. Makrovaskulární komplikace

Diabetická makroangiopatie je souhrné označení pro aterosklerotické projevy na velkých a středních (elastických a muskulárních) tepnách u diabetiků. Morfologicky se aterosklerotický proces u diabetiků podstatně neliší od aterosklerózy nediabetické populace, můžeme však nalézt kvalitativní rozdíly:

- výskyt je 2 - 4x častější
- vzniká v mladším věku (cca o 10 let dříve) než u nediabetiků
- progresse tepenného postižení je rychlejší než u nediabetiků
- stejný výskyt u mužů a žen, premenopauzální ženy nejsou chráněny před rozvojem aterosklerózy, v porovnání s nediabetickou populací
- aterosklerotický proces je difúznější, postižené jsou i tepny menšího kalibru (*Pelikánová & Válek 2010*).

Aterosklerotický proces postihuje koronární, cerebrální a periferní tepny s klinickou manifestací ve smyslu ischemické choroby srdeční, cévních mozkových příhod a ischemické choroby mozkového řečiště a ischemické choroby dolních končetin.

3.2.1. Ischemická choroba srdeční

Již od dob zveřejnění výsledků Framinghamské studie (*Kannel et al. 1976*) je známým faktem že diabetici mají zvýšené relativní riziko vývoje kardiovaskulárních onemocnění v porovnání s nediabetiky. Diabetes mellitus 2. typu se často poprvé diagnostikuje právě v souvislosti s manifestací koronární příhody (*Belicová 2008*).

Prognóza diabetiků je téměř ekvivalentní prognóze nediabetiků po překonané koronární příhodě a kardiovaskulární mortalita je u diabetiků více než dvojnásobná a diabetiček více než trojnásobná v porovnání s nediabetiky (*Dresslerová & Vojáček 2010*).

Klinický průběh ischemické choroby srdeční (ICHS) je u diabetiků odlišný v porovnání s nediabetiky. Angina pectoris je u diabetiků relativně méně častá, častěji se vyskytují asymptomatické formy typu němé ischemie myokardu (20 - 30%) v důsledku sníženého přenosu bolestivých podnětů při diabetické neuropatii (*Mikeš & Murín 2009*). U diabetiků se častěji vyskytují závažnější formy ICHS, jako jsou infarkt myokardu a náhlá smrt srdeční. Akutní fáze koronární příhody má u diabetiků více komplikací. Zároveň mají diabetici 2 - 5x vyšší riziko vzniku srdečního selhání (*Škrha 2009*). Při hodnocení koronarografických nálezů u diabetiků je postižení koronárních tepen difúznější, typicky je postiženo více tepen (často i jako choroba tří tepen) a diabetici mají v porovnání s diabetiky horší prognózu po revaskularizačních výkonech (*Hradec 2010*).

3.2.2. Ischemická choroba mozkových tepen

Diabetes mellitus je významným rizikovým faktorem pro vznik i recidivu ischemických (ne však hemoragických) mozkových příhod, které mají u diabetiků závažnější průběh s vyšší mortalitou

(Vondrová 2010). Po ICHS jsou cévní mozkové příhody (CMP) druhou nejčastější příčinou úmrtí diabetických pacientů. U mnoha pacientů je diabetes nově diagnostikován právě při manifestaci CMP. Dlouhodobé zvýšení glykémie o 1 mmol/l zvyšuje riziko smrtelné CMP o 17% (Kvapil 2005). Tranzitorní ischemické ataky (TIA) se u diabetiků vyskytují 3x častěji než u nediabetiků. CMP se často u diabetiků manifestuje bez předchozích varovných příznaků TIA. U diabetiků typicky vznikají drobné ischemické léze v hlubších strukturách mozku, většinou na podkladě okluze malých penetrujících větví tepen. Při uzávěru velké tepny se proto následně nevytvoří optimální kolaterální oběh a vznikají lakunární infarkty. Diabetes rovněž zhoršuje míru zotavení a reziduální změny po CMP (Pelikánová & Válek 2010).

3.2.3. Ischemická choroba dolních končetin

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) je onemocněním charakterizované stenózováním nebo uzávěry končetinových tepen, nejčastěji na podkladě obliterujících ateroskleróz. Prevalence ICHDK u diabetiků nad 50 let věku se udává až 29% (Hirsch *et al.* 2001). Riziko vývoje ICHDK stoupá s věkem, s délkou trvání diabetu, se stupněm jeho závažnosti a s přítomností neuropatie (ADA 2003). ICHDK u diabetiků má v porovnání s nediabetiky určitá specifika. Objevuje se v mladším věku, její progres je rychlejší a postižení tepen difuznější, s postižením především bérceových tepen. Klinická manifestace ICHDK je alterována jednak lokalizací obliterací a stenóz (klaudikace tak mohou být lokalizovány velmi distálně, v nártu či plosce dolních končetin), jednak v přítomnosti diabetické neuropatie nemusí být bolestivá symptomatologie vyvinuta vůbec. Podstatně častější je asymptomatický průběh (až u 75 % pacientů), takže první manifestací může být až ischemická ulcerace či rozvoj gangrény. Přítomnost závažnějších forem, včetně kritické končetinové ischemie, je rovněž výrazně častější u pacientů s diabetem v porovnání s nediabetickou populací. Riziko amputace končetiny z důvodu ICHDK je 5 - 10x vyšší v porovnání s nediabetiky.

Ateroskleróza u diabetiků nejtýpčtěji postihuje infrapopliteální tepny (až v 80 %), vynechává ileofemorální oblast a tepny vlastní nohy (Broulíková & Krupičková 2009).

3.3. Syndrom diabetické nohy

Syndrom diabetické nohy v sobě zahrnuje následky komplikací mikrovaskulárních a makrovaskulárních, totiž diabetické neuropatie, kdy selhává čití na periférii končetin, a diabetické makroangiopatie, vedoucí k ischemii tkání. Dalším faktorem, podporujícím vznik defektu na končetině, je i glykace vazivových struktur, vedoucí k poruše hybnosti kloubů ("limited joint mobility") a poruše biomechaniky nohy při chůzi. Následkem je vznik ulcerace. Na nedostatečném a opožděném hojení ran se podílí přítomnost infekce (Piřhová & Kvapil 2013).

4. Hypotéza:

1. Determinanty mikrovaskulárních a především makrovaskulárních komplikací se liší u pacientů s diabetem 1. a 2. typu.

2. Polymorfismus genu pro connexin Cx37 (1019C > T; Pro319Ser) může signalizovat rychlejší postup vaskulární nemoci u pacientů s diabetem 1. i 2. typu.

5. Cíle práce:

Hlavním cílem práce je vyhodnotit známky preklinické aterosklerózy a analyzovat jejich hlavní determinanty u pacientek s diabetem 1. a 2. typu.

Dalším cílem je definovat případné rozdíly v patofyziologii orgánových komplikací diabetu mezi oběma sledovanými skupinami diabetiček a tak potvrdit či vyvrátit stanovené hypotézy.

Následujícím cílem je definovat případné rozdíly v rozvoji vaskulárních komplikací mezi nositelkami genotypu CC, CT a TT polymorfismu genu pro connexin 37 v populaci žen s diabetem 1. a 2. typu.

6. Metodika práce:

1/ Vyšetřili jsme *soubor žen s diabetem 1. a 2. typu*.

2/ *Anamnestická data* byla získána *formou dotazníku* (typ diabetu, jeho trvání, přítomné diabetické komplikace a jejich léčbu, přítomnost a léčba rizikových faktorů aterosklerózy, jako je hypertenze, dyslipidémie, kouření). Současné a bývalé kuřačky byly zařazeny jako kuřačky. Hodnocení přítomnosti hypertenze a dyslipidémie bylo provedeno pouze podle anamnestických údajů o léčbě hypertenze a dyslipidémie, nevycházelo z aktuálních hodnot krevního tlaku a hodnot lipidogramu.

3/ Provedli jsme *základní antropometrické vyšetření* (hmotnost, výška, BMI, obvod pasu, obvod boků, WHR, tloušťka podkožní tukové vrstvy pod pupkem a celkový obsah tělesného tuku).

- *tělesná hmotnost* byla zjištěna vážením na kalibrované váze;

- údaj o *tělesné výšce* byl získán anamnesticky, v případě neznalosti byla výška zjištěna měřením;

- *body mass index* (BMI) byl vypočten jako váha v kg dělená čtvercem výšky v metrech.

Hraniční hodnota pro nadváhu byla zvolena 25 kg/m² (*NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel 1998*);

- *obvod pasu* byl měřen krejčovským metrem v polovině vzdálenosti mezi dolními žebry a horním okrajem kyčelní kosti. Hraniční hodnota, indikující hranici rizikových hodnot, byla zvolena 80 cm podle definice metabolického syndromu z konsensu IDF (*Alberti 2006*);

- *obvod boků* byl měřen krejčovským metrem ve výši kyčlí;

- *poměr pas-boky* (waist-to-hip ratio WHR) byl spočten jako poměr obvodu pasu v cm k obvodu boků v cm;

- měření *vrstvy podkožního tuku* bylo prováděno pomocí ultrazvukové sondy, výška tukové tkáně v mm byla měřena ve vzdálenosti 1 cm pod pupkem;

- relativní *celkový obsah tělesného tuku* v % a absolutní obsah tělesného tuku v kg byl získán pomocí ručního monitoru Omron BF306.

4/ Provedli jsme *základní fyzikální vyšetření* (měření krevního tlaku a tepové frekvence).

Systolický a diastolický krevní tlak a tepová frekvence byly vypočteny jako matematické průměry ze 3 hodnot krevního tlaku, měřených kalibrovaným sfyngomanometrem a tepové frekvence, kalkulované v intervalu mezi měřeními krevního tlaku. Krevní tlak byl měřen v klidu, v pozici vleže na zádech, provedena byla 3 měření krevního tlaku a tepové frekvence v intervalu 1 minuty.

5/ Provedli jsme *screening neuropatie*. Pro vyšetření vibračního cití byl použit neurothesiometr (Horwell neurothesiometer, Scientific Laboratory Supplies), pro vyšetření taktilního cití byla použita štetička a Semmes-Weinsteinova monofilamenta, pro diferenciaci tepelného cití byly použity

zkumavky s teplou a studenou vodou (+5°C a +40°C). Závažnost neuropatie byla hodnocena podle konsensu IWGDF (International Working Group of the Diabetic Foot Consensus Guidelines) (<http://iwgdf.org/consensus/>) jako chybějící, mírná, středně závažná a závažná. Všechna vyšetření a hodnocení byla provedena stejným lékařem (PP).

6/ Provedli jsme *screening makrovaskulárních komplikací* (měřením kotníkových a palcových tlaků a hodnocením intimomediální tloušťky na karotických a femorálních tepnách).

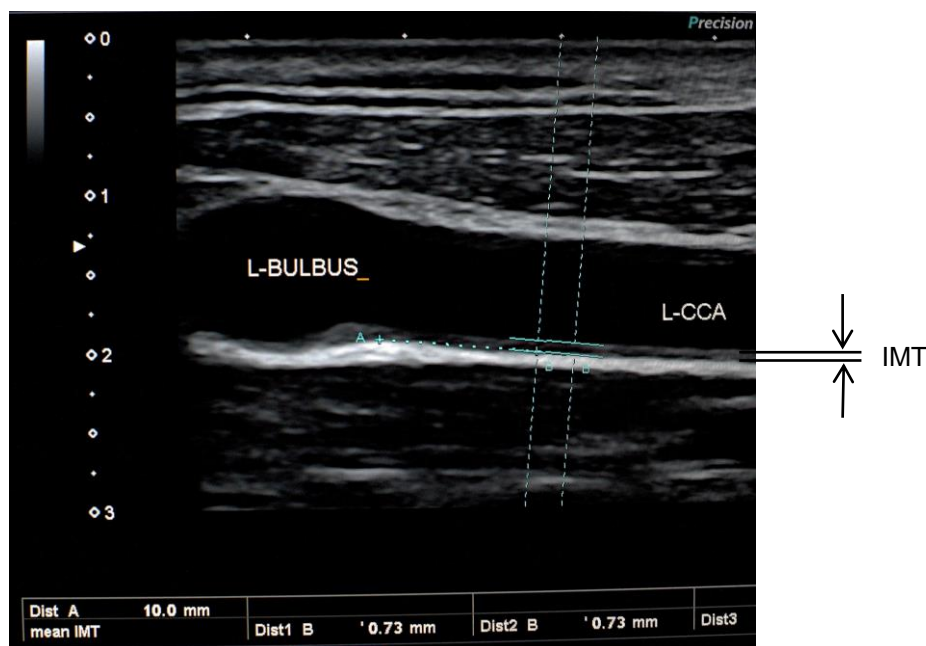
- *Index kotník-paže* (ABI = ankle-brachial index) byl vypočten jako poměr systolického tlaku změřeného na kotníku (průměr ze dvou naměřených hodnot) a systolického tlaku změřeného na paži (použita hodnota popsaná výše).

- *Index palec-paže* (TBI = toe-brachial index) byl vypočten jako poměr systolického tlaku na palci/prstu nohy (průměr ze dvou naměřených hodnot) a systolického tlaku změřeného na paži. K měření systolického tlaku na kotníku a palci/prstu nohy byla použita fotopletysmografická metoda (fotopletysmograf SmartDop 50, Hadedco, Japan). Vyšetření u všech pacientek byla provedena stejným vyšetřujícím (PP).

- *Intimo-mediální tloušťka* (IMT = intima-media thickness) byla měřena ultrazvukem s vysokou rozlišovací schopností, lineární ultrazvukovou sondou Toshiba PLN-805AT (frekvence 6.0 -12,0 MHz), přístrojem Toshiba Nemio MX. Vyšetření bylo provedeno u všech pacientek identickým způsobem, ráno nalačno, v klidné místnosti, v poloze na zádech s hlavou lehce natočenou na stranu. Po identifikaci bulbu byla získána longitudinální zobrazení společné karotické tepny (CCA = common carotid artery), bulbu a vnitřní karotické tepny (ICA = internal carotid artery) v B-módu a barevném dopplerovském zobrazení. Scan byl zaměřen na vzdálenější stěnu a změřena IMT CCA ve vzdálenosti 1 cm od bulbu, IMT v bulbu a v ICA cca v 1 cm od odstupu z bulbu (obr. 7). Posléze bylo zobrazení zaměřeno na femorální řečiště, byla získána longitudinální zobrazení společné femorální tepny (CFA = common femoral artery) a změřena IMT na vzdálenější stěně na vrcholu konvexity tepny. Všechna vyšetření byla provedena jedním vyšetřujícím (PP).

- Variabilita mezi vyšetřeními byla vyjádřena jako intra-class korelace a tato hodnota pro všechny typy vyšetření (ABI, TBI, IMT, měření vrstvy podkožního tuku) se nacházela v intervalu 0,887 – 0,989.

Obr. 7: Měření intimo-mediální tloušťky na společné karotické tepně (vlastní obrázek)



7/ Z odběru *krevních vzorků* (nalačno, za standartních podmínek) byly v certifikované biochemické a hematologické laboratoři stanoveny:

- hladiny iontů (Na, K, Cl, Ca),
- hladina urey a kreatininu (+ výpočet glomerulární filtrace pomocí MDRD vzorce)
- hladina kyseliny močové
- hladina cystatinu C (a clearance cystatinu C)
- jaterní enzymy (ALT, AST, ALP, GMT) a bilirubin
- hladina glykémie, imunoreaktivního inzulínu + výpočet indexu inzulínové rezistence HOMA-IR jako $\text{lačný inzulín (}\mu\text{U/ml)} \times \text{lačná glykémie (mmol/l)}/22.5$ (Gayoso-Diz 2013)
- C-peptid
- glykovaný hemoglobin HbA_{1c} jako ukazatel metabolické kompenzace
- hladina triglyceridů
- hladina celkového, HDL a LDL cholesterolu + výpočet aterogenního indexu plazmy (AIP) jako logaritmu poměru TG/HDL (Dobiášová & Frohlich 2001, Dobiášová & Frohlich 2011)
- hladina apoprotein B a A1 (+ výpočet jejich indexu)
- hladina lipoprotein Lp(a)
- hsCRP (vysoce senzitivní C-reaktivní protein)
- TSH (thyreoideu stimulující hormon) + volná frakce thyreoideálního hormonu T4V
- hladina fibrinogenu
- krevní obraz
- hladina vitamínu 25-OH-D.

8/ Ze získaných hodnot jsme provedli výpočet *indexu inzulinové rezistence eGDR* (estimated glucose disposal rate) podle následujícího vzorce (*Girgis et al. 2012*):

$$\text{eGDR (mg.kg}^{-1}\text{.min}^{-1}\text{)} = 24.1 - (12.22 \times \text{WHR}) - (3.29 \times \text{HTN}) - (0.57 \times \text{HbA}_{1c})$$

kde WHR znamená poměr pas-boky, HTN je parametr ukazující na přítomnost hypertenze (0 = nepřítomna; 1 = na medikaci nebo hodnoty systolického tlaku nad 140 mmHg), hodnota HbA_{1c} byla přepočtena na hodnoty podle DCCT podle následujícího vzorce (*Sacks 2005*):

$$\% \text{DCCT} = 0.0915 \times \text{IFCC v mmol/mol} + 2,15$$

Jako hraniční hodnota pro přítomnost inzulinové rezistence je stanovena hodnota $\text{eGDR} \leq 7.5 \text{ mg.kg}^{-1}\text{.min}^{-1}$ (*Girgis et al. 2012*).

9/ Byla provedena *genetická analýza* polymorfismu genu pro connexin Cx37 (1019C > T; Pro319Ser) - izolací DNA ze zmraženého EDTA vzorku plazmy metodou PCR. Identifikací oligonukleotidů 5` CTGGACCCACCCCCTCAGAATGGCCAAAGA a 5` AGGAAGCCGTAGTGCTGGTGG a restrikčního enzymu AasI byly určeny alely T (fragmenty 240 bp a 35 bp) a C (275 bp). Test byl proveden 3x v průběhu 3 týdnů se 100% shodou.

10/ Ze získaného souboru dat jsme pomocí statistické analýzy zjišťovali rozdíly mezi rizikovými faktory mikrovaskulárních i makrovaskulárních komplikací u obou skupin diabetických žen. Statistická analýza byla provedena pomocí SPSS Software for Windows (verze 16, Chicago, IL, USA). Data byla vyjádřena jako mediány, směrodatné odchylky a procenta. K porovnání mezi skupinami nebo v rámci jedné skupiny byly použity neparametrické Wilcoxon W a Mann-Whitney U testy. K hodnocení kardiovaskulárních rizikových faktorů byla použita analýza Spearman rho korelace. Za statisticky významnou byla zvolena hodnota $p < 0.01$. **K porovnání významnosti korelací v rozdílech mezi diabetickými 1. a 2. typu byl použit test equality of correlation coefficients.**

7. Výsledky:

7.1. Soubor pacientek:

Vyšetřili jsme 203 pacientek s diabetem 1. typu a 123 pacientek s diabetem 2. typu, u nichž byla získána kompletní data. Zařazovacími kritérii byl věk 18 - 58 let a souhlas se vstupem do studie. Demografická data souboru ukazuje tabulka 1.

Pacientky s diabetem 1. typu byly významně mladší, diabetes se u nich manifestoval v mladším věku a v době vyšetření trval statisticky významně déle než u pacientek s diabetem 2. typu.

Tab. 1: Demografická data souboru (medián \pm směrodatná odchylka)

	Diabetes mellitus 1. typu	Diabetes mellitus 2. typu	p
počet	203	123	
věk (roky)	35.4 \pm 10.8	52.0 \pm 7.7	< 0.001
věk při manifestaci diabetu (roky)	17.2 \pm 12.3	41.0 \pm 9.2	< 0.001
délka trvání diabetu (roky)	16.0 \pm 9.6	8.0 \pm 7.1	< 0.001

7.2. Anamnestická data

Všechny diabetičky 1. typu byly léčeny intenzifikovaným inzulínovým režimem (45.8 % z nich pomocí inzulínové pumpy), s dávkou inzulínu 0.62 \pm 0.18 IU/kg hmotnosti. Spektrum pacientek s diabetem 1. i 2. typu odpovídá ambulanci diabetologického centra s vysokým procentuálním zastoupením složitějších pacientek. Z pacientek, léčených pro diabetes mellitus 2. typu, jen dvě (= 1.6 % z diabetiček 2. typu) byly léčeny dietou (při intoleranci nabo kontraindikaci léčby metforminem), 55 (= 44.7 %) perorálními antidiabetiky, většinou v kombinaci několika preparátů (s vysokým podílem léčby metforminem) a 66 (= 53.6 %) bylo léčeno inzulínem (66 % z nich v kombinaci s perorálními antidiabetiky). Z pacientek s diabetem 2. typu, které užívaly inzulín, jich bylo 42 (= 63.6 %) léčeno intenzifikovaným inzulínovým režimem (z nich dvě dokonce pomocí inzulínové pumpy).

V souboru pacientek s diabetem 1. typu 57.1 % z nich trpělo současně i thyreopatií, nejčastěji autoimunitní thyreoiditidou, zatímco v souboru diabetiček 2. typu jsme našli údaj o přítomné thyreopatii v 28.5% případech.

Z anamnestických dat vyplynulo, že ve skupině pacientek s diabetem 2. typu (proti pacientkám s diabetem 1. typu) bylo:

- významně více kuřaček (55.6 % vs. 33.5 %),
- významně více hypertoniček (75.6 % vs 23.2 % !),
- významně více pacientek s dyslipidemií (59.4 % vs 14.3 %) a
- významně více postmenopauzálních žen (59.4 % vs 17.2 %)(všechna data < 0.001).

Naše data odpovídají literárním údajům - v populaci pacientek s diabetem 2. typu kolísá prevalence bývalých a současných kuřaček mezi 49 - 55 % (*Eckel et al. 2015*), v populaci diabetiček 1. typu kolem 34 % (*Reynolds et al. 2011*). Hypertenzi trpí v populaci diabetiků 2. typu podle literárních údajů až 83 % pacientů (*Müller et al. 2015*), zatímco v populaci diabetiků 1. typu jen kolem 20 - 24 % (*Gomes et al. 2013*). Abnormality lipidového spektra se v populaci diabetiků 2. typu vyskytují až v 70 % (*Stamouli et al. 2014*) a v populaci diabetiků 1. typu kolem 23 - 31 % (*Song 2015*). Můžeme tedy usuzovat, že náš soubor je z tohoto hlediska plně reprezentativním vzorkem populace diabetiků 1. a 2. typu.

Ne všechny pacientky s dyslipidemií byly léčeny hypolipidemickými preparáty a naopak více diabetiček 1. typu užívalo preparáty ze skupiny inhibitorů angiotenzinkonvertázy (ACEI) a blokátorů receptoru pro angiotenzin (ARB), určitě z důvodu snahy o ovlivnění mikroalbuminurie u počínající diabetické nefropatie.

I ve výskytu mikrovaskulárních komplikací jsme zaznamenali rozdíly mezi souborem diabetiček 1. a 2. typu. Přítomnost diabetické retinopatie byla lehce vyšší u pacientek s diabetem 1. typu (35 %), což odpovídá delší době trvání diabetu. U pacientek s diabetem 2. typu jsme sice zaznamenali nižší výskyt retinopatie (25.2 %), ale zato se více objevovaly těžší formy (až v 87.1 % si retinopatie vyžádala léčbu laserfotokoagulací, vitrektomií atd.). Všechny formy diabetické nefropatie (od mikroalbuminurie jako incipientní nefropatie až po renální selhání s nutností náhrady funkce ledvin) se u diabetiček 1. typu vyskytovaly v 22.7 %, u diabetiček 2. typu v 32.5 % i přes anamnézu kratšího trvání diabetu. V případě diabetické neuropatie byl výskyt shodný u obou typů diabetu (51.2 % u diabetu 1. typu a 54.5 % u diabetu 2. typu), ale u diabetiček 2. typu byla patrná tendence k výskytu těžších forem této komplikace než u diabetiček 1. typu. Syndrom diabetické nohy v anamnéze udalo 6.9 % diabetiček 1. typu a 16.3 % pacientek s diabetem 2. typu. Data jsou opět velmi podobná literárním údajům. V literatuře je výskyt retinopatie uváděn 25 - 60 %, neuropatie 15 - 52 % a nefropatie 15 - 30% v závislosti na délce trvání diabetu (*Song 2015*). Syndrom diabetické nohy za svůj život zažije až 25 % pacientů s diabetem (*Singh et al. 2005*). Diabetické ulcerace mají navíc velký sklon rekurovat, dle literárních údajů se téměř u 60 % pacientů defekt zopakuje v průběhu následných 3 let (*Dubský et al. 2013*). I z tohoto hlediska můžeme usuzovat, že náš soubor je plně reprezentativním vzorkem populace diabetiků 1. a 2. typu.

Tab. 2: Anamnestická data hypertenze, dyslipidémie, léčby a mikrovaskulárních komplikací

	Diabetes mellitus 1. typu	Diabetes mellitus 2. typu	<i>p</i>
počet	203	123	
kuřačky (%)	33.5	55.6	< 0.001
hypertenze (%)	23.2	75.6	< 0.001

dyslipidémie (%)		14.3	59.4	< 0.001
lčba ACEI/ARB (%)		33.0	62.7	< 0.001
hypolipidemická lčba (statiny, fibráty) (%)		11.3	53.7	< 0.001
známá kardiovaskulární choroba (anamnéza ICHS, IM, CMP, ICH DK) (%)		6.4	20.3	< 0.005
dávka inzulinu/kg hmotnosti (IU/kg)		0.62 ± 0.18	N/A	N/A
anamnéza diabetické retinopatie (%)		35.0	25.2	n.s.
lčba retinopatie (laserfotokoagulace, vitrektomie...) (% z retinopatie)		46.5	87.1	n.s.
anamnéza nefropatie (všechny typy) (%)		22.7	32.5	n.s.
syndrom diabetické nohy (%)		6.9	16.3	n.s.
diabetická neuropatie (%)	celkem (%)	51.2	54.5	n.s.
	lehká (% z neuropatie)	75.0	55.2	n.s.
	středně těžká (% z neuropatie)	16.3	23.9	n.s.
	těžká (% z neuropatie)	8.7	20.9	< 0.005
premenopauzální/postmenopauzální ženy		82.8/17.2 %	40.6/59.4 %	< 0.001

7.3. Antropometrická data

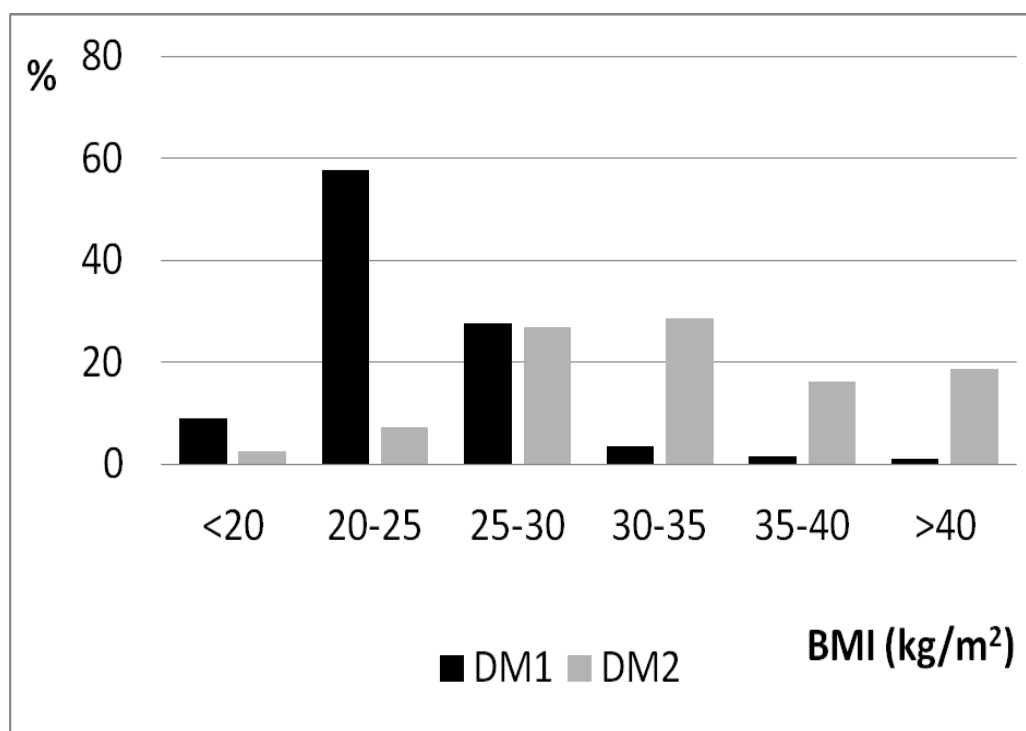
Nalezli jsme významné rozdíly mezi antropometrickými parametry obou skupin žen.

Zatímco diabetičky 1. typu byly štíhlejší, s hodnotami BMI ($23.59 \pm 4.05 \text{ kg/m}^2$), obvodu pasu ($77.0 \pm 9.9 \text{ cm}$) a obsahu tukové tkáně ($25.2 \pm 6.6 \%$) zcela v mezích normy; v případě pacientek s diabetem 2. typu se v naprosté většině jednalo o ženy s hodnotou BMI ($32.00 \pm 7.00 \text{ kg/m}^2$), obvodu pasu ($105.0 \pm 15.1 \text{ cm}$) a obsahu tělesného tuku ($38.2 \pm 6.9 \%$) v pásmu obezity (Tab. 3, Graf 1, 2, 3). Všechny tyto rozdíly byly statisticky významné.

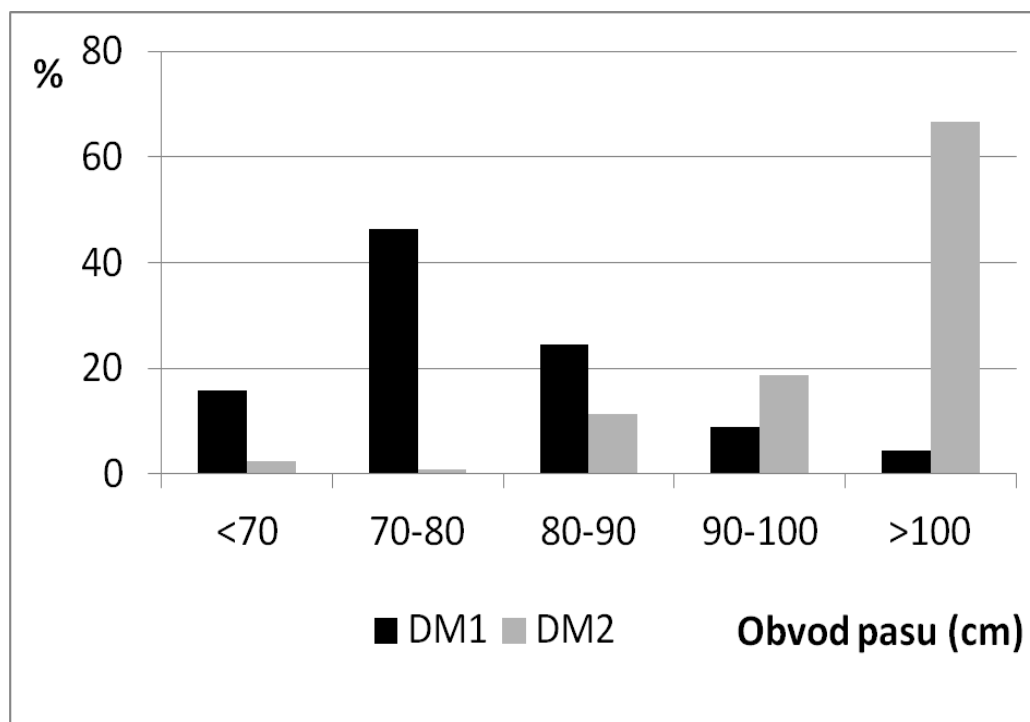
Tab. 3: Antropometrická data (medián \pm směrodatná odchylka)

	Diabetes mellitus 1. typu	Diabetes mellitus 2. typu	<i>p</i>
počet	203	123	
hmotnost (kg)	65.0 \pm 12.0	90.0 \pm 21.8	< 0.001
BMI (body mass index) (kg/m ²)	23.59 \pm 4.05	32.00 \pm 7.00	< 0.001
obvod pasu (cm)	77.0 \pm 9.9	105.0 \pm 15.1	< 0.001
obvod boků (cm)	101.0 \pm 9.1	112.0 \pm 15.3	< 0.001
poměr pas-boky WHR (waist-to-hip ratio)	0.76 \pm 0.06	0.91 \pm 0.08	< 0.001
vrstva podkožního tuku (mm)	19.9 \pm 11.3	33.7 \pm 17.7	< 0.001
celkový obsah tuku (%)	25.2 \pm 6.6	38.2 \pm 6.9	< 0.001
celkový obsah tuku (kg)	16.6 \pm 7.7	34.5 \pm 13.9	< 0.001

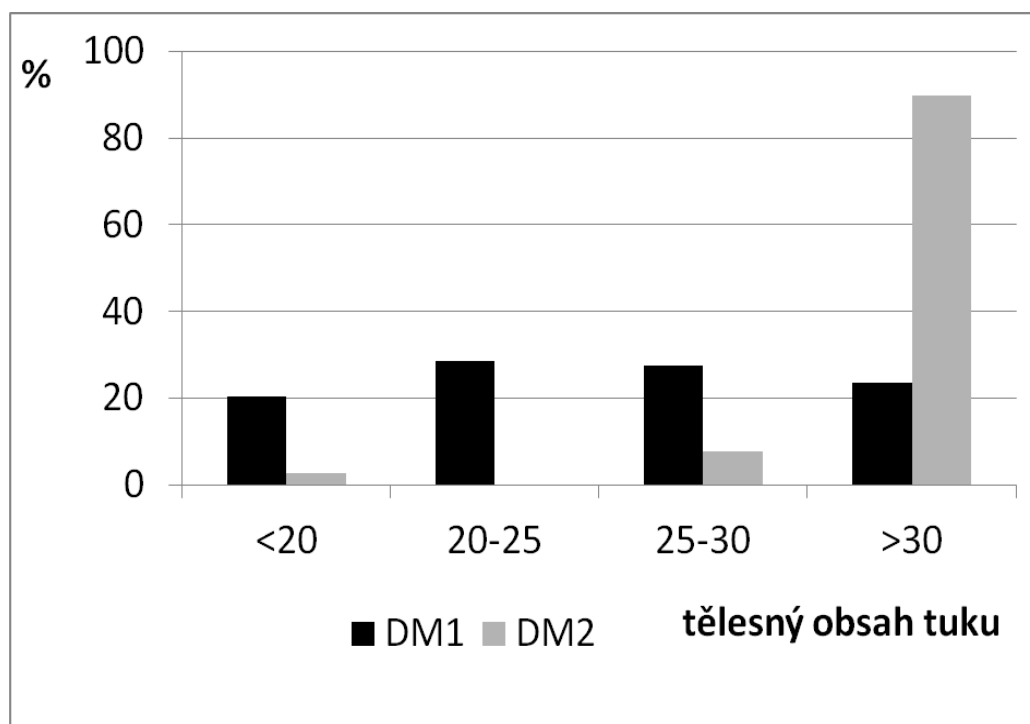
Graf 1: Distribuce BMI v populaci pacientek s diabetem 1. a 2. typu



Graf 2: Distribuce obvodu pasu v populaci diabetiků 1. a 2. typu



Graf 3: Distribuce obsahu tělesného tuku v populaci diabetiků 1. a 2. typu



7.4. Data detekce subklinické aterosklerózy

V rámci hodnocení preklinické aterosklerózy jsme zjiřřovali hodnoty indexu kotník-paže (ABI) a palec/prst - paže (TBI) a intimo-mediální tlouřřtku na společné karotické tepně, v bulbu společné karotické tepny, na vnitřní karotické tepně a společné femorální tepně.

Hodnoty kotníkových (1.01 ± 0.10 u DM1 a 1.01 ± 0.16 u DM2) a palcových (0.86 ± 0.13 u DM1 a 0.87 ± 0.16 u DM2) indexů byly v obou souborech stejné a spadaly do rozmezí normálních hodnot. Oba soubory se liřřily distribucí hodnot krevního tlaku a intimo-mediální tlouřřtky v karotickém a femorálním řečiřřti. I když zjiřřtšené hodnoty zapadaly jeřřtě do normálních rozmezí, pacientky s diabetem 2. typu měly systolický (134.0 ± 18.8 mmHg u DM2 vs. 120.0 ± 16.0 mmHg u DM1) i diastolický (80.0 ± 9.6 mmHg u DM2 vs. 76.0 ± 9.1 mmHg u DM1) krevní tlak významně vyšřří a hodnoty intimo-mediální tlouřřtky v karotickém (0.75 ± 0.43 mm u DM2 vs. 0.50 ± 0.14 mm u DM1) a femorálním (0.80 ± 0.65 mm u DM2 vs. 0.60 ± 0.42 mm u DM1) řečiřřti významně větřří než pacientky s diabetem 1. typu (Tab 4). Hodnoty intimo-mediální tlouřřtky ve společné karotické tepně (IMT CCA) korelovaly s hodnotami v bulbu a vnitřní karotické tepně. Protože vřřak IMT v bulbu a vnitřní karotické tepně může být ovlivněna místními hemodynamickými poměry (turbulence), za základ pro další hodnocení jsme brali IMT na společné karotické tepně a v oblasti femorální tepny.

Tab. 4: Měření krevního tlaku a detekce subklinické aterosklerózy (medián \pm směrodatná odchylka)

	Diabetes mellitus 1. typu	Diabetes mellitus 2. typu	<i>p</i>
počet	203	123	
systolický krevní tlak (mmHg)	120.0 ± 16.0	134.0 ± 18.8	< 0.001
diastolický krevní tlak (mmHg)	76.0 ± 9.1	80.0 ± 9.6	< 0.001
tlaková amplituda (mmHg)	46.0 ± 11.7	54.0 ± 14.3	< 0.001
tepová frekvence (min^{-1})	72.0 ± 10.3	71.0 ± 9.2	n.s.
index kotník-paže (ABI = ankle brachial index)	1.01 ± 0.10	1.01 ± 0.16	n.s.
index palec/prst-paže (TBI = toe brachial index)	0.86 ± 0.13	0.87 ± 0.16	n.s.
IMT CCA (mm)	0.50 ± 0.14	0.75 ± 0.43	< 0.001
IMT bulbus CCA (mm)	0.70 ± 0.31	1.02 ± 0.65	< 0.001
IMT ICA (mm)	0.50 ± 0.29	0.70 ± 0.43	< 0.001
IMT CFA (mm)	0.60 ± 0.42	0.80 ± 0.65	< 0.001

7.5. Laboratorní hodnoty

Obě skupiny diabetiček se neliřily v úrovni metabolické kompenzace; obě skupiny vykazovaly totořnou (a z klinického pohledu nepřilíš dobrou) hodnotu glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} a velmi podobné (opět ne vyhovující) hodnoty lačné glykémie. Z hlediska porovnání našeho souboru s literárními údaji vykazoval náš soubor lepší metabolickou kompenzaci (v porovnání s největří studií na populaci českých diabetiků, kde vykazovali pacienti s diabetem 1. typu hodnotu HbA_{1c} v roce 2002 86 ± 22 mmol/mol a v roce 2006 79 ± 13 mmol/mol, diabetici 2. typu v roce 2002 78 ± 20 mmol/mol a v roce 2006 77 ± 23 mmol/mol) (*řkrha 2010*). Obě skupiny našich pacientek se liřily pochopitelně v hladině C-peptidu, lačného inzulinu a úrovni inzulinové rezistence (HOMA-IR), což ale vyplývá z rozdílnosti typu diabetu. Pacientky s diabetem 2. typu vykazovaly známky přítomnosti metabolického syndromu; měly vyšří hladiny triglyceridů, nižří hladinu HDL-cholesterolu, vyšří koncentraci apoproteinu B (svědčící pro vyšří výskyt malých denžních LDL částic), vyšří hladinu fibrinogenu a kyseliny močové, i když všechny tyto hodnoty leřely jeřtě v normálním rozmezí. U obou skupin diabetiček jsme našli výrazně nířkou hodnotu vitamínu D, a to zcela nezávisle na ročním období odběru. Významně nižří hodnotu jsme našli u pacientek s diabetem 2. typu.

Tab. 5: Laboratorní hodnoty (medián \pm směrodatná odchylka)

	Diabetes melitus 1. typu	Diabetes mellitus 2. typu	<i>p</i>
počet	203	123	
lačná glykémie (mmol/l)	8.7 ± 4.8	9.4 ± 4.0	n.s.
lačný inzulin (IRI) (μ U/ml)	2.0 ± 25.3	13.2 ± 13.0	< 0.001
HOMA-IR index inzulinové rezistence	0.85 ± 12.0	5.72 ± 7.46	< 0.001
C peptid (pmol/l)	15.4 ± 138.2	1049.5 ± 569.7	< 0.001
HbA _{1c} (mmol/mol) kalibrace podle IFCC	68 ± 19	68 ± 25	n.s.
triglyceridy (mmol/l)	0.84 ± 0.68	1.87 ± 1.59	< 0.001
celkový cholesterol (mmol/l)	4.8 ± 1.1	4.9 ± 1.1	n.s.
HDL cholesterol (mmol/l)	1.7 ± 0.4	1.2 ± 0.4	< 0.001
LDL cholesterol (mmol/l)	2.5 ± 0.8	2.9 ± 0.9	< 0.005
index TG/HDL	0.5 ± 0.5	1.6 ± 3.8	< 0.001
aterogenní index plazmy (AIP = log TG/HDL)	-0.31 ± 0.28	0.21 ± 0.35	< 0.001
Lp(a) (mg/l)	89.6 ± 326.4	75.9 ± 491.9	n.s.
Apoprotein B (g/l)	0.79 ± 0.23	0.93 ± 0.25	< 0.001
Apoprotein A1 (g/l)	1.66 ± 0.34	1.46 ± 0.24	< 0.001
index apoB/apoA1	0.47 ± 0.27	0.64 ± 0.23	< 0.001
hsCRP (mg/l)	1.0 ± 3.4	3.2 ± 4.4	< 0.001

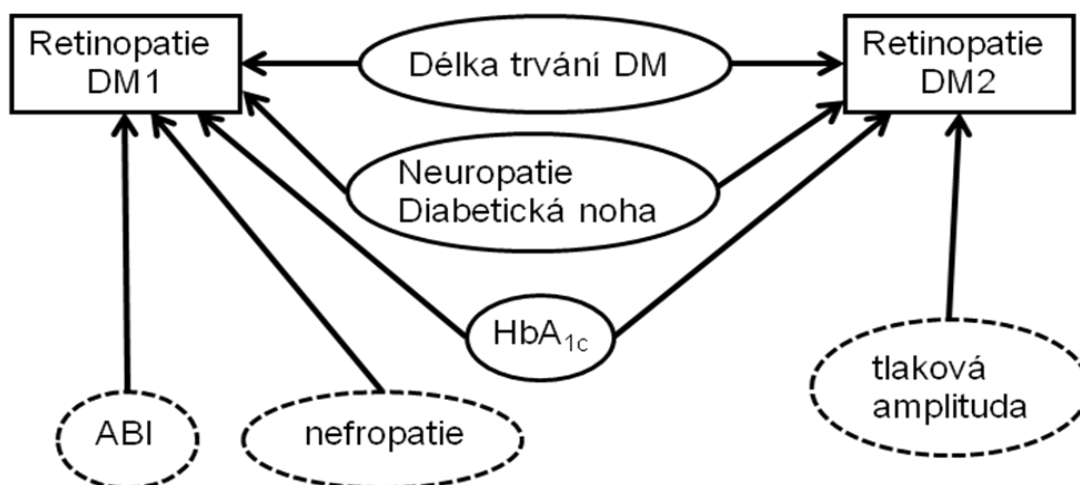
fibrinogen (g/l)	2.7 ± 0.7	3.1 ± 0.8	< 0.005
urea (mmol/l)	4.7 ± 2.1	5.4 ± 4.4	n.s.
kreatinin (μmol/l)	72.0 ± 20.8	70.0 ± 37.4	n.s.
kyselina močová (mmol/l)	212.5 ± 63.9	306.0 ± 79.7	< 0.001
U-albumin (mg/l)	5.0 ± 134.8	8.4 ± 346.8	n.s.
U-alb/U-creatinin ratio (mg/mmol krea)	0.89 ± 24.77	1.35 ± 91.70	n.s.
clearance cystatinu C (ml/s/1.73 m ²)	2.24 ± 0.85	1.93 ± 0.73	< 0.001
25-OH-vitamin D (nmol/l)	44.72 ± 28.60	34.70 ± 17.55	< 0.001
TSH (mIU/l)	2.158 ± 2.992	1.890 ± 1.503	n.s.
freeT4 (pmol/l)	14.8 ± 2.8	15.3 ± 2.7	n.s.
hemoglobin (g/l)	139 ± 13.9	138 ± 14.1	n.s.
hematokrit	0.40 ± 0.04	0.41 ± 0.04	n.s.

7.6. Determinanty mikrovaskulárních komplikací

7.6.1. Determinanty diabetické retinopatie a její léčby

Přítomnost diabetické retinopatie byla statisticky významně asociována s *délkou trvání diabetu*, *tíží neuropatie*, *syndromem diabetické nohy* a úrovní metabolické kompenzace podle *hodnoty HbA_{1c}* u obou typů diabetu. U pacientek s diabetem 1. typu jsme našli významnou asociaci s přítomností *nefropatie* a *indexem kotník-paže (ABI)*, zatímco u pacientek s diabetem 2. typu jsme našli významnou asociaci jen s hodnotou *tlakové amplitudy* (Tab. 6, Obr. 8).

Obr. 8: Asociace diabetické retinopatie a rizikových faktorů



V případě závažnějších forem retinopatie (coř signalizuje nutnost vyřádat si léčbu) jsme našli u obou typů diabetu významnou asociaci jen s přítomností diabetické *neuropatie*. U pacientek s diabetem 1. typu opět hraje roli přítomnost *nefropatie*, *index kotník-paře* (ABI) a intimomediální tloušťka ve femorálním řečišti (*IMT CFA*), zatímco u diabetiček 2. typu jsme našli významnou asociaci jen s hodnotou *tlakové amplitudy*, tedy data takřka shodná s prostou přítomností retinopatie (Tab. 7).

Tab. 6: Korelace přítomnosti retinopatie s jednotlivými rizikovými faktory a jejich porovnání

Korelace Spearman's rho	Přítomnost retinopatie			
	Diabetes mellitus 1. typu		Diabetes mellitus 2. typu	
	korelace	<i>p</i>	korelace	<i>p</i>
věk	0.001	n.s.	0.023	n.s.
věk manifestace diabetu	0.316	< 0.0001	0.216	n.s.
trvání diabetes mellitus ***	0.415	< 0.0001	0.377	< 0.0001
anamnéza nefropatie *	0.521	< 0.0001	0.287	< 0.001
tíže neuropatie ***	0.377	< 0.0001	0.350	< 0.0001
anamnéza syndromu diabetické nohy ***	0.228	< 0.001	0.353	< 0.0001
anamnéza hypertenze	0.339	< 0.0001	0.175	n.s.
léčba ACEI/ARB	0.216	< 0.005	0.070	n.s.
anamnéza dyslipidémie	0.063	n.s.	0.194	n.s.
léčba dyslipidémie	0.029	n.s.	0.128	n.s.
anamnéza kardiovaskulárního onemocnění	0.141	n.s.	0.091	n.s.
kouření	0.004	n.s.	0.035	n.s.
hmotnost	0.059	n.s.	0.054	n.s.
body mass index	0.045	n.s.	0.042	n.s.
obvod pasu	0.178	n.s.	0.027	n.s.
poměr pas-boky WHR	0.236	< 0.001	0.210	n.s.
vrstva podkožního tuku	0.123	n.s.	0.054	n.s.
obsah tělesného tuku %	0.064	n.s.	0.074	n.s.
dávka exogenního inzulinu IU/kg tělesné hmotnosti	0.017	n.s.	N/A	N/A
systolický krevní tlak	0.144	n.s.	0.257	< 0.005
diastolický krevní tlak	0.131	n.s.	0.087	n.s.
tlaková amplituda **	0.072	n.s.	0.288	< 0.001
tepová frekvence	0.159	n.s.	0.072	n.s.
index kotník - paře (ABI) *	0.263	< 0.0001	0.020	n.s.
index palec/prst - paře (TBI)	0.162	n.s.	0.059	n.s.
IMT CCA	0.046	n.s.	0.104	n.s.
IMT CFA	0.194	n.s.	0.133	n.s.
lačná glykémie	0.026	n.s.	0.189	n.s.
HbA _{1c} ***	0.221	< 0.005	0.248	< 0.005
HOMA-IR	0.027	n.s.	0.106	n.s.
triglyceridy	0.057	n.s.	0.179	n.s.
celkový cholesterol	0.140	n.s.	0.179	n.s.
LDL cholesterol	0.097	n.s.	0.078	n.s.
HDL cholesterol	0.150	n.s.	0.105	n.s.

aterogenní index plazmy	0.109	n.s.	0.188	n.s.
apoB/apoA1	0.006	n.s.	0.212	n.s.
lipoprotein Lp(a)	0.016	n.s.	0.095	n.s.
hsCRP	0.039	n.s.	0.019	n.s.
hemoglobin	0.147	n.s.	0.137	n.s.
hematokrit	0.170	n.s.	0.105	n.s.
fibrinogen	0.125	n.s.	0.112	n.s.
kreatinin	0.112	n.s.	0.082	n.s.
kyselina močová	0.146	n.s.	0.014	n.s.
U-albumin	0.214	< 0.005	0.213	n.s.
Ualb/Ukrea ratio	0.230	< 0.001	0.213	n.s.
clearance cystatinu C	0.127	n.s.	0.262	< 0.005
25-OH-vitamin D	0.061	n.s.	0.130	n.s.

Vysvětlivky:

* význam u pacientek s diabetem 1. typu podle test of correlation of coefficients

** význam u pacientek s diabetem 2. typu podle test of correlation of coefficients

*** význam u obou typů diabetu

Tab. 7: Korelace léčby retinopatie s jednotlivými rizikovými faktory a jejich porovnání

Korelace Spearman's rho	Anamnéza léčby diabetické retinopatie			
	Diabetes mellitus 1. typu		Diabetes mellitus 2. typu	
	korelace	p	korelace	p
věk	0.001	n.s.	0.162	n.s.
věk manifestace diabetu	0.213	< 0.005	0.041	n.s.
trvání diabetes mellitus	0.281	< 0.0001	0.219	n.s.
anamnéza nefropatie *	0.520	< 0.0001	0.220	n.s.
tíže neuropatie ***	0.295	< 0.0001	0,250	< 0.005
anamnéza syndromu diabetické nohy	0.214	< 0.005	0,240	< 0.01
anamnéza hypertenze	0.270	< 0.0001	0.117	n.s.
léčba hypertenze	0.209	< 0.005	0.010	n.s.
anamnéza dyslipidémie	0.089	n.s.	0.087	n.s.
léčba dyslipidémie	0.092	n.s.	0.088	n.s.
anamnéza kardiovaskulárního onemocnění	0.107	n.s.	0.002	n.s.
kouření	0.055	n.s.	0.059	n.s.
hmotnost	0.071	n.s.	0.109	n.s.
body mass index	0.045	n.s.	0.102	n.s.
obvod pasu	0.163	n.s.	0.061	n.s.
poměr pas-boky WHR	0.223	< 0.001	0.134	n.s.
vrstva podkožního tuku	0.132	n.s.	0.115	n.s.
obsah tělesného tuku %	0.034	n.s.	0.078	n.s.
dávka exogenního inzulínu IU/kg tělesné hmotnosti	0.107	n.s.	N/A	N/A
systolický krevní tlak	0.148	n.s.	0.264	< 0.005
diastolický krevní tlak	0.232	< 0.001	0.209	n.s.
tlaková amplituda **	0.003	n.s.	0.217	< 0.005
tepová frekvence	0.132	n.s.	0.134	n.s.

index kotník - paže (ABI) *	0.231	< 0.001	0.007	n.s.
index palec/prst - paže (TBI)	0.136	n.s.	0.011	n.s.
IMT CCA	0.094	n.s.	0.017	n.s.
IMT CFA *	0.260	< 0.0001	0.027	n.s.
lačná glykémie	0.001	n.s.	0.054	n.s.
HbA _{1c}	0.164	n.s.	0.089	n.s.
HOMA-IR	0.018	n.s.	0.063	n.s.
triglyceridy	0.163	n.s.	0.126	n.s.
celkový cholesterol	0.053	n.s.	0.087	n.s.
LDL cholesterol	0.059	n.s.	0.021	n.s.
HDL cholesterol	0.196	< 0.005	0.104	n.s.
aterogenní index plazmy	0.225	< 0.001	0,127	n.s.
apoB/apoA1	0.172	n.s.	0.119	n.s.
lipoprotein Lp(a)	0.062	n.s.	0.059	n.s.
hsCRP	0.134	n.s.	0.098	n.s.
hemoglobin	0.069	n.s.	0.014	n.s.
hematokrit	0.063	n.s.	0.017	n.s.
fibrinogen	0.183	n.s.	0.082	n.s.
kreatinin	0.206	< 0.005	0.150	n.s.
kyselina močová	0.273	< 0.0001	0.081	n.s.
U-albumin	0.338	< 0.0001	0.214	n.s.
Ualb/Ukrea ratio	0.339	< 0.0001	0.174	n.s.
clearance cystatinu C	0.178	n.s.	0.173	n.s.
25-OH-vitamin D	0.095	n.s.	0.218	n.s.

Vysvětlivky:

* význam u pacientek s diabetem 1. typu podle test of correlation of coefficients

** význam u pacientek s diabetem 2. typu podle test of correlation of coefficients

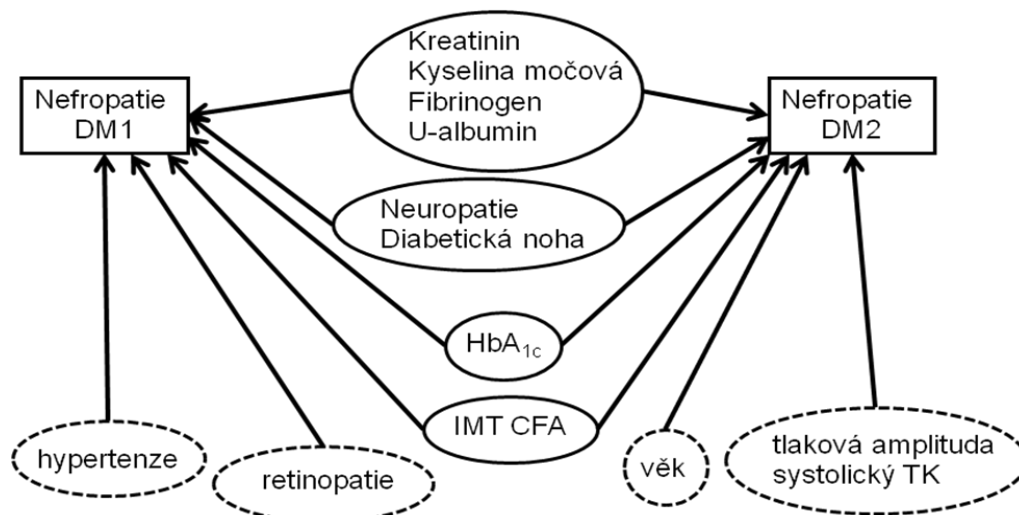
*** význam u obou typů diabetu

7.6.2. Determinanty diabetické nefropatie

V parametru přítomnosti diabetické nefropatie jsme u obou typů diabetu našli významnou asociaci s hladinou *kreatininu*, *kyseliny močové*, parametrů *močové exkrece albuminu* (U-alb a index U-alb/U-krea), *fibrinogenu* a hodnotou *HbA_{1c}*. Rovněž jsme našli významnou asociaci s hodnotou *IMT CFA*, *lčbou hypertenze* a přítomností dalších mikrovaskulárních komplikací (*tíží neuropatie* a *syndromem diabetické nohy*).

U pacientek s diabetem 1. typu jsme našli významnou asociaci s přítomností *retinopatie* a *hypertenze*, u diabetiček 2. typu s *věkem* a hodnotou *systolického krevního tlaku* a *tlakové amplitudy* (Tab. 8, obr. 9).

Obr. 9: Asociace nefropatie a rizikových faktorů



Tab. 8: Korelace přítomnosti nefropatie s jednotlivými rizikovými faktory a jejich porovnání

Korelace Spearman's rho	Přítomnost diabetické nefropatie			
	Diabetes mellitus 1. typu		Diabetes mellitus 2. typu	
	korelace	p	korelace	p
Věk **	0.006	n.s.	0.274	< 0.005
věk manifestace diabetu	0.109	n.s.	0.079	n.s.
trvání diabetes mellitus	0.158	n.s.	0.229	n.s.
anamnéza retinopatie *	0.521	< 0.0001	0.287	< 0.001
léčba retinopatie *	0.520	< 0.0001	0.220	n.s.
tíže neuropatie ***	0.328	< 0.0001	0.371	< 0.0001
anamnéza syndromu diabetické nohy ***	0.347	< 0.0001	0.479	< 0.0001
anamnéza hypertenze *	0.397	< 0.0001	0.156	n.s.
léčba hypertenze ***	0.393	< 0.0001	0.315	< 0.0001
anamnéza dyslipidémie	0.110	n.s.	0.223	n.s.
léčba dyslipidémie	0.094	n.s.	0.199	n.s.
anamnéza kardiovaskulárního onemocnění	0.073	n.s.	0.197	n.s.
kouření	0.147	n.s.	0.091	n.s.
hmotnost	0.069	n.s.	0.035	n.s.
body mass index	0.049	n.s.	0.039	n.s.
obvod pasu	0.215	< 0.005	0.064	n.s.
poměr pas-boky WHR	0.270	< 0.0001	0.202	n.s.
vrstva podkožního tuku	0.167	n.s.	0.056	n.s.
obsah tělesného tuku %	0.088	n.s.	0.015	n.s.
dávka exogenního inzulínu IU/kg tělesné hmotnosti	0.040	n.s.	N/A	N/A
systolický krevní tlak **	0.215	< 0.005	0.406	< 0.0001
diastolický krevní tlak	0.202	< 0.005	0.248	< 0.01
tlaková amplituda **	0.086	n.s.	0.389	< 0.0001
tepová frekvence	0.102	n.s.	0.155	n.s.
index kotník - paže (ABI)	0.264	< 0.0001	0.153	n.s.
index palec/prst - paže (TBI)	0.150	n.s.	0.256	< 0.005
IMT CCA	0.172	n.s.	0.337	< 0.0001

IMT CFA ***	0.261	< 0.0001	0.365	< 0.0001
lačná glykémie	0.027	n.s.	0.217	n.s.
HbA _{1c} ***	0.206	< 0.005	0.197	< 0.005
HOMA-IR	0.195	< 0.005	0.184	n.s.
triglyceridy	0.242	< 0.001	0.184	n.s.
celkový cholesterol	0.046	n.s.	0.105	n.s.
LDL cholesterol	0.059	n.s.	0.011	n.s.
HDL cholesterol	0.157	n.s.	0.231	n.s.
aterogenní index plazmy	0.252	< 0.0001	0.202	n.s.
apoB/apoA1	0.118	n.s.	0.204	n.s.
lipoprotein Lp(a)	0.050	n.s.	0.022	n.s.
hsCRP	0.157	n.s.	0.008	n.s.
hemoglobin	0.125	n.s.	0.078	n.s.
hematokrit	0.110	n.s.	0.091	n.s.
Fibrinogen ***	0.266	< 0.0001	0.336	< 0.0001
Kreatinin ***	0.237	< 0.001	0.246	< 0.01
kyselina močová ***	0.323	< 0.0001	0.243	< 0.005
U-albumin ***	0.487	< 0.0001	0.637	< 0.0001
Ualb/Ukrea ratio ***	0.531	< 0.0001	0.667	< 0.0001
clearance cystatinu C	0.224	< 0.005	0.195	n.s.
25-OH-vitamin D	0.142	n.s.	0.248	n.s.

Vysvětlivky:

* význam u pacientek s diabetem 1. typu podle test of correlation of coefficients

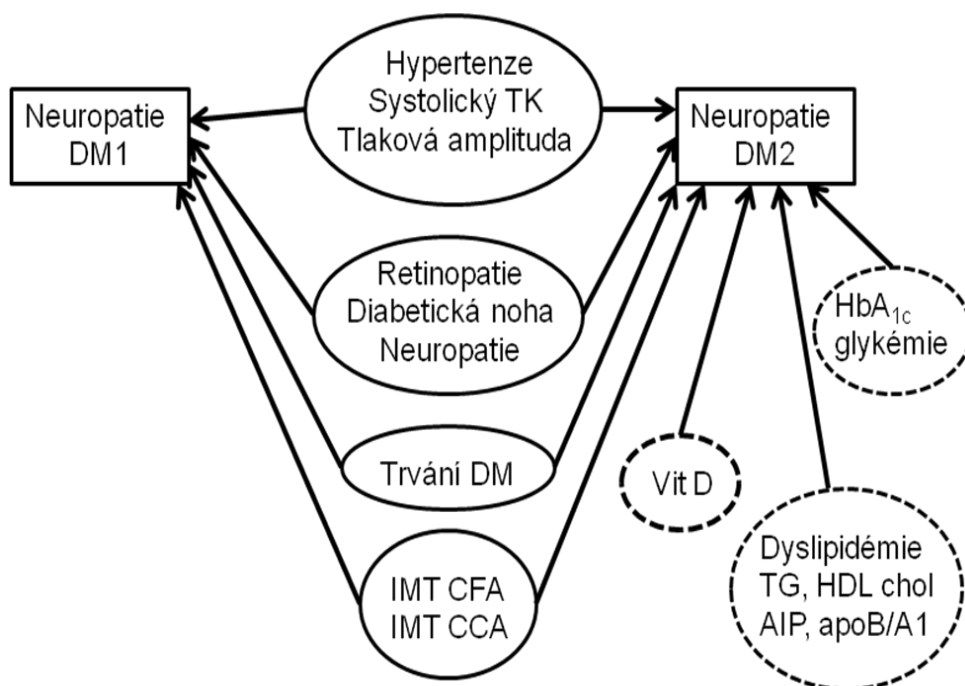
** význam u pacientek s diabetem 2. typu podle test of correlation of coefficients

*** význam u obou typů diabetu

7.6.3. Determinanty diabetické neuropatie

V případě diabetické neuropatie jsme našli významnou asociaci u obou typů diabetu s *délkou trvání diabetu*, přítomností dalších mikrovaskulárních orgánových komplikací (*retinopatie, nefropatie, syndrom diabetické nohy*), anamnézou a léčbou *hypertenze* (a rovněž hodnotami *systolického krevního tlaku* a *tlakové amplitudy*) a *intimomediální tloušťkou CCA* i *CFA*. U diabetiček 2. typu je přítomna významná rozdílná asociace s parametry metabolické kompenzace (*lačná glykémie* a *HbA_{1c}*) a rovněž s anamnézou *dyslipidémie* a lipidovými parametry (*triglyceridy, HDL cholesterol, aterogenní index plazmy* a *index apoB/apoA1*) a překvapivě i s *hladinou vitamínu D*. U diabetiček 1. typu jsme žádnou rozdílnou asociaci nenalezli (Tab. 9, obr. 10).

Obr. 10: Asociace neuropatie a rizikových faktorů



Tab. 9: Korelace tíže neuropatie s jednotlivými rizikovými faktory a jejich porovnání

Korelace Spearman's rho	Přítomnost a tíže diabetické neuropatie			
	Diabetes mellitus 1. typu		Diabetes mellitus 2. typu	
	korelace	p	korelace	p
věk	0.314	< 0.0001	0.272	< 0.005
věk manifestace diabetu	0.007	n.s.	0.005	n.s.
trvání diabetes mellitus ***	0.342	< 0.0001	0.401	< 0.0001
anamnéza nefropatie ***	0.328	< 0.0001	0.371	< 0.0001
anamnéza retinopatie ***	0.377	< 0.0001	0.350	< 0.0001
léčba retinopatie ***	0.295	< 0.0001	0.250	< 0.005
anamnéza syndromu diabetické nohy ***	0.361	< 0.0001	0.463	< 0.0001
anamnéza hypertenze ***	0.284	< 0.0001	0.280	< 0.005
léčba hypertenze ***	0.228	< 0.001	0.255	< 0.005
anamnéza dyslipidémie **	0.070	n.s.	0.305	< 0.001
léčba dyslipidémie	0.022	n.s.	0.196	n.s.
anamnéza kardiovaskulárního onemocnění	0.170	n.s.	0.197	n.s.
kouření	0.001	n.s.	0.087	n.s.
hmotnost	0.198	< 0.005	0.163	n.s.
body mass index	0.068	n.s.	0.118	n.s.
obvod pasu	0.221	< 0.005	0.222	n.s.
poměr pas-boky WHR	0.245	< 0.0001	0.216	n.s.
vrstva podkožního tuku	0.115	n.s.	0.013	n.s.
obsah tělesného tuku %	0.169	n.s.	0.187	n.s.
dávka exogenního inzulínu IU/kg tělesné hmotnosti	0.037	n.s.	N/A	N/A
systolický krevní tlak ***	0.290	< 0.0001	0.326	< 0.0001
diastolický krevní tlak	0.184	n.s.	0.178	n.s.
tlaková amplituda ***	0.245	< 0.0001	0.327	< 0.0001

tepová frekvence	0.081	n.s.	0.178	n.s.
index kotník - paže (ABI)	0.188	n.s.	0.038	n.s.
index palec/prst - paže (TBI)	0.002	n.s.	0.193	n.s.
IMT CCA ***	0.307	< 0.0001	0.347	< 0.0001
IMT CFA ***	0.267	< 0.0001	0.282	< 0.005
lačná glykémie **	0.033	n.s.	0.330	< 0.0001
HbA _{1c} **	0.135	n.s.	0.364	< 0.0001
HOMA-IR	0.006	n.s.	0.157	n.s.
Triglyceridy **	0.001	n.s.	0.242	< 0.01
celkový cholesterol	0.035	n.s.	0.098	n.s.
LDL cholesterol	0.038	n.s.	0.035	n.s.
HDL cholesterol **	0.002	n.s.	0.280	< 0.005
aterogenní index plazmy **	0.008	n.s.	0.277	< 0.005
apoB/apoA1 **	0.017	n.s.	0.237	< 0.01
lipoprotein Lp(a)	0.150	n.s.	0.042	n.s.
hsCRP	0.037	n.s.	0.134	n.s.
hemoglobin	0.229	< 0.001	0.040	n.s.
hematokrit	0.223	< 0.001	0.031	n.s.
fibrinogen	0.176	n.s.	0.224	n.s.
kreatinin	0.212	< 0.005	0.126	n.s.
kyselina močová	0.113	n.s.	0.133	n.s.
U-albumin	0.195	< 0.005	0.216	n.s.
Ualb/Ukrea ratio	0.180	n.s.	0.208	n.s.
clearance cystatinu C	0.211	< 0.005	0.381	< 0.0001
25-OH-vitamin D **	0.010	n.s.	0.135	< 0.005

Vysvětlivky:

* význam u pacientek s diabetem 1. typu podle test of correlation of coefficients

** význam u pacientek s diabetem 2. typu podle test of correlation of coefficients

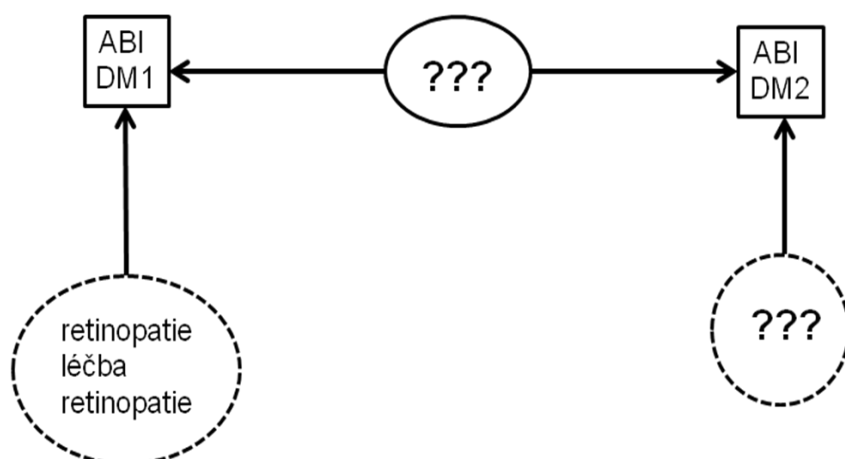
*** význam u obou typů diabetu

7.7. Determinanty makrovaskulárních komplikací

7.7.1. Index kotník-paže (ABI = ankle - brachial index)

V případě indexu kotník-paže jsme nenalezli žádnou významnou asociaci, společnou pro oba typy diabetu, ani asociaci významnou pro diabetes 2. typu. U diabetiček 1. typu jsme našli významnou asociaci jen s anamnézou a léčbou retinopatie (Tab. 10, obr. 11).

Obr. 11: asociace ABI a rizikových faktorů



Tab. 10: Korelace indexu kotník-paže (ABI) s jednotlivými rizikovými faktory a jejich porovnání

Korelace Spearman's rho	Index kotník - paže (ABI = ankle brachial index)			
	Diabetes mellitus 1. typu		Diabetes mellitus 2. typu	
	korelace	p	korelace	p
věk	0.018	n.s.	0.016	n.s.
věk manifestace diabetu	0.121	n.s.	0.022	n.s.
trvání diabetes mellitus	0.188	< 0.005	0.003	n.s.
anamnéza nefropatie	0.264	< 0.0001	0.153	n.s.
tíže neuropatie	0.188	< 0.005	0.038	n.s.
anamnéza syndromu diabetické nohy	0.304	< 0.0001	0.152	n.s.
anamnéza retinopatie *	0.263	< 0.0001	0.020	n.s.
léčba retinopatie *	0.231	< 0.001	0.007	n.s.
anamnéza hypertenze	0.113	n.s.	0.091	n.s.
léčba ACEI/ARB	0.181	n.s.	0.101	n.s.
anamnéza dyslipidémie	0.020	n.s.	0.014	n.s.
léčba dyslipidémie	0.043	n.s.	0.011	n.s.
anamnéza kardiovaskulárního onemocnění	0.024	n.s.	0.223	n.s.
kouření	0.083	n.s.	0.028	n.s.
hmotnost	0.102	n.s.	0.067	n.s.
body mass index	0.084	n.s.	0.149	n.s.
obvod pasu	0.134	n.s.	0.064	n.s.
poměr pas-boky WHR	0.139	n.s.	0.084	n.s.
vrstva podkožního tuku	0.118	n.s.	0.024	n.s.

obsah tělesného tuku %	0.079	n.s.	0.183	n.s.
dávka exogenního inzulinu IU/kg tělesné hmotnosti	0.014	n.s.	N/A	N/A
systolický krevní tlak	0.111	n.s.	0.043	n.s.
diastolický krevní tlak	0.113	n.s.	0.061	n.s.
tlaková amplituda	0.040	n.s.	0.035	n.s.
tepová frekvence	0.145	n.s.	0.198	n.s.
IMT CCA	0.111	n.s.	0.140	n.s.
IMT CFA	0.109	n.s.	0.051	n.s.
lačná glykémie	0.068	n.s.	0.105	n.s.
HbA _{1c}	0.153	n.s.	0.016	n.s.
HOMA-IR	0.009	n.s.	0.036	n.s.
triglyceridy	0.135	n.s.	0.032	n.s.
celkový cholesterol	0.094	n.s.	0.018	n.s.
LDL cholesterol	0.033	n.s.	0.129	n.s.
HDL cholesterol	0.175	n.s.	0.100	n.s.
aterogenní index plazmy	0.185	< 0.01	0.021	n.s.
apoB/apoA1	0.120	n.s.	0.143	n.s.
lipoprotein Lp(a)	0.186	< 0.01	0.035	n.s.
hsCRP	0.143	n.s.	0.022	n.s.
hemoglobin	0.121	n.s.	0.126	n.s.
hematokrit	0.146	n.s.	0.127	n.s.
fibrinogen	0.146	n.s.	0.130	n.s.
kreatinin	0.064	n.s.	0.039	n.s.
kyselina močová	0.097	n.s.	0.108	n.s.
U-albumin	0.182	< 0.01	0.012	n.s.
Ualb/Ukrea ratio	0.197	< 0.05	0.037	n.s.
clearance cystatinu C	0.133	n.s.	0.053	n.s.
25-OH-vitamin D	0.082	n.s.	0.013	n.s.

Vysvětlivky:

* význam u pacientek s diabetem 1. typu podle test of correlation of coefficients

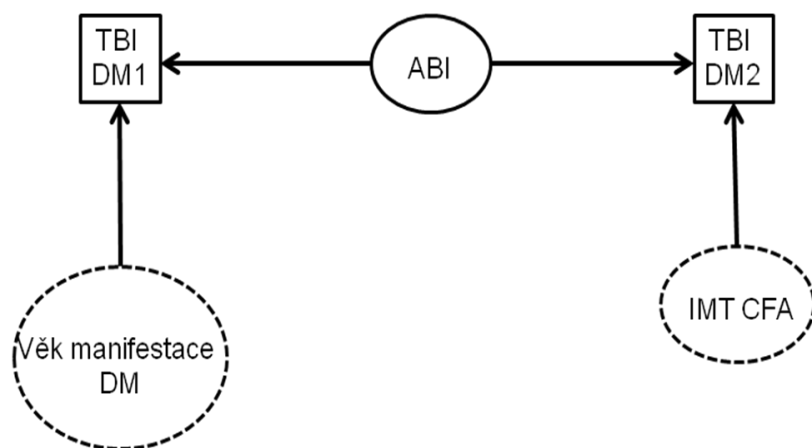
** význam u pacientek s diabetem 2. typu podle test of correlation of coefficients

*** význam u obou typů diabetu

7.7.2. Index palec/prst - paže (TBI = toe - brachial index)

Hodnota indexu palec/prst-paže (TBI) významně asociovala u obou typů diabetu s hodnotou indexu kotník-paže (ABI), pro diabetičky 1. typu ještě s věkem manifestace diabetu a pro diabetičky 2. typu s intimomediální tloušťkou ve femorálním řečišti (IMT CFA) (Tab. 11, obr. 12).

Obr. 12: Asociace TBI a rizikových faktorů



Tab. 11: Korelace indexu palec/prst-paže (TBI) s jednotlivými rizikovými faktory a jejich porovnání

Korelace Spearman's rho	Index palec/prst - paže (TBI = toe brachial index)			
	Diabetes mellitus 1. typu		Diabetes mellitus 2. typu	
	korelace	p	korelace	p
věk	0.252	< 0.0001	0.096	n.s.
věk manifestace diabetu *	0.250	< 0.0001	0.015	n.s.
trvání diabetes mellitus	0.070	n.s.	0.140	n.s.
anamnéza nefropatie	0.150	n.s.	0.256	< 0.005
tíže neuropatie	0.002	n.s.	0.193	n.s.
anamnéza syndromu diabetické nohy	0.124	n.s.	0.208	n.s.
anamnéza retinopatie	0.162	n.s.	0.059	n.s.
lěčba retinopatie	0.136	n.s.	0.011	n.s.
anamnéza hypertenze	0.033	n.s.	0.078	n.s.
lěčba ACEI/ARB	0.059	n.s.	0.079	n.s.
anamnéza dyslipidémie	0.154	n.s.	0.177	n.s.
lěčba dyslipidémie	0.129	n.s.	0.129	n.s.
anamnéza kardiovaskulárního onemocnění	0.157	n.s.	0.314	< 0.0001
kouření	0.006	n.s.	0.117	n.s.
hmotnost	0.121	n.s.	0.114	n.s.
body mass index	0.159	n.s.	0.130	n.s.
obvod pasu	0.141	n.s.	0.050	n.s.
poměr pas-boky WHR	0.079	n.s.	0.002	n.s.
vrstva podkožního tuku	0.171	n.s.	0.078	n.s.
obsah tělesného tuku %	0.046	n.s.	0.123	n.s.
dávka exogenního inzulínu IU/kg tělesné hmotnosti	0.018	n.s.	N/A	N/A
systolický krevní tlak	0.150	n.s.	0.171	n.s.
diastolický krevní tlak	0.112	n.s.	0.042	n.s.
tlaková amplituda	0.217	< 0.005	0.151	n.s.
tepová frekvence	0.007	n.s.	0.060	n.s.
index kotník - paže (ABI) ***	0.490	< 0.0001	0.599	< 0.0001
IMT CCA	0.085	n.s.	0.210	n.s.

IMT CFA **	0.048	n.s.	0.251	< 0.005
lačná glykémie	0.029	n.s.	0.040	n.s.
HbA _{1c}	0.127	n.s.	0.057	n.s.
HOMA-IR	0.009	n.s.	0.144	n.s.
triglyceridy	0.109	n.s.	0.028	n.s.
celkový cholesterol	0.134	n.s.	0.046	n.s.
LDL cholesterol	0.029	n.s.	0.079	n.s.
HDL cholesterol	0.237	< 0.001	0.058	n.s.
aterogenní index plazmy	0.195	< 0.005	0.051	n.s.
apoB/apoA1	0.096	n.s.	0.006	n.s.
lipoprotein Lp(a)	0.075	n.s.	0.107	n.s.
hsCRP	0.117	n.s.	0.039	n.s.
hemoglobin	0.007	n.s.	0.010	n.s.
hematokrit	0.007	n.s.	0.006	n.s.
fibrinogen	0.119	n.s.	0.199	n.s.
kreatinin	0.022	n.s.	0.015	n.s.
kyselina močová	0.084	n.s.	0.095	n.s.
U-albumin	0.212	< 0.005	0.064	n.s.
Ualb/Ukrea ratio	0.249	< 0.0001	0.060	n.s.
clearance cystatinu C	0.070	n.s.	0.079	n.s.
25-OH-vitamin D	0.119	n.s.	0.099	n.s.

Vysvětlivky:

* význam u pacientek s diabetem 1. typu podle test of correlation of coefficients

** význam u pacientek s diabetem 2. typu podle test of correlation of coefficients

*** význam u obou typů diabetu

7.7.3. Intimomediální tloušťka společné karotické tepny (IMT CCA)

Intimomediální tloušťka měřená na společné karotické tepně (IMT CCA) je statisticky významně asociována u obou typů diabetu s věkem, věkem manifestace diabetu, anamnézou a léčbou dyslipidémie a hypertenze (rovněž s hodnotou systolického krevního tlaku a tlakové amplitudy), anamnézou prodělaného kardiovaskulárního onemocnění, postmenopauzálním stavem, tíží neuropatie a intimomediální tloušťkou měřenou na společné femorální tepně (IMT CFA).

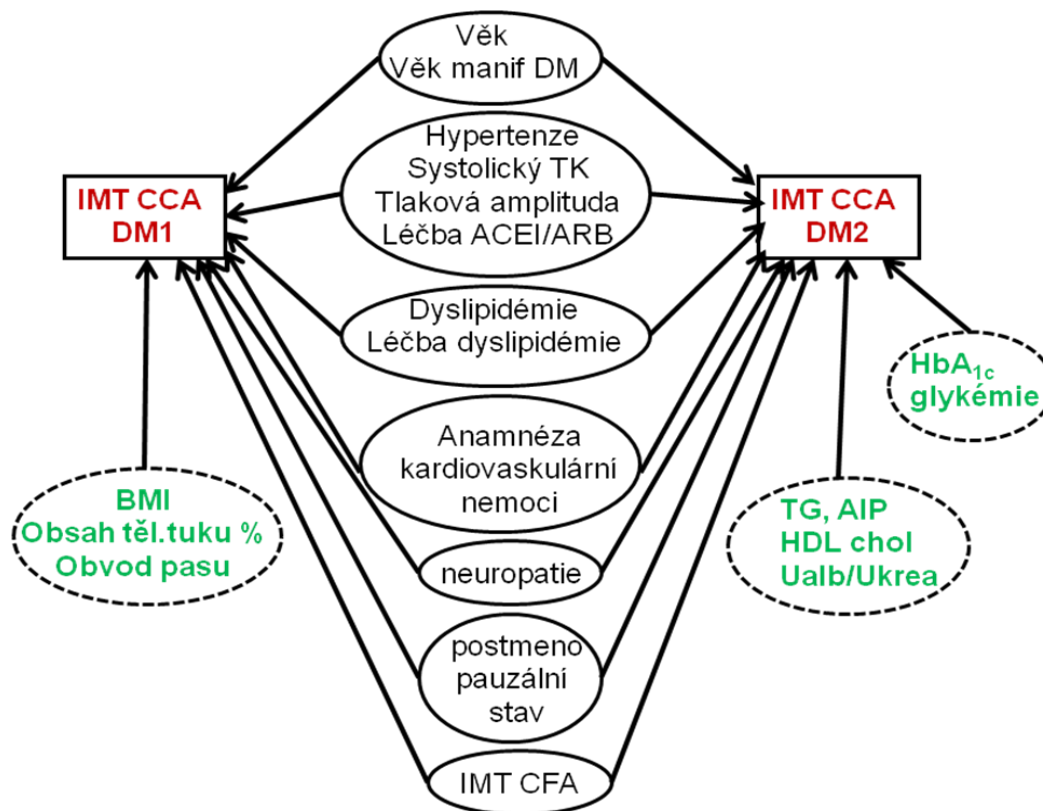
V rizikových faktorech pro zesílení IMT CCA jsme zaznamenali následující rozdíly: zatímco u pacientek s diabetem 1. typu jsou rizikovým faktorem pro zesílení IMT CCA body mass index (BMI), obvod pasu a obsah tělesného tuku v %, u pacientek s diabetem 2. typu hrají důležitou úlohu parametry metabolické kompenzace (lačná glykémie a HbA_{1c}), hladina triglyceridů, HDL cholesterolu a aterogenního indexu plazmy (log TG/HDL) a zvýšená exkrece albuminu do moče (poměr U-alb/U-krea)(viz tabulka 12 a obr. 13). Korelace s hodnotou BMI a parametry odrážejícími obsah tukové tkáně u diabetiček 2. typu nebyly významné pravděpodobně z důvodu nízkého počtu štíhlých žen (jen 10 % diabetiček 2. typu mělo BMI < 25 kg/m²).

V oblasti karotických tepen jsme měřili intimomediální tloušťku ve společné karotické tepně (IMT CCA), v oblasti bulbu (IMT bulbus) a v oblasti vnitřní karotické tepny (IMT ICA). Všechny hodnoty byly ve shodě, korelace platné pro IMT CCA platily i pro oblast bulbu a ICA. Nicméně, IMT CCA je brána v literatuře jako "zlatý standart", hodnoty IMT v bulbu a ICA mohou být, na rozdíl od hodnoty IMT CCA, ovlivněny i lokálními hemodynamickými poměry.

Postmenopauzální stav koreluje s tloušťkou IMT CCA u obou typů diabetu, velmi podobně jako s věkem, nezaznamenali jsme významný rozdíl mezi oběma skupinami diabetiček.

Velmi zajímavá je korelace s tíží neuropatie, což by pravděpodobně bylo vysvětlitelné současnou přítomností autonomní neuropatie, ale data o její přítomnosti či nepřítomnosti nemáme u našeho souboru k dispozici.

Obr. 13: Asociace intimomediální tloušťky společné karotické tepny a rizikových faktorů



Tab. 12: Korelace intimomediální tloušťky společné karotické tepny (IMT CCA) s jednotlivými rizikovými faktory a jejich porovnání

Korelace Spearman's rho	Intimomediální tloušťka společné karotické tepny (IMT CCA)			
	Diabetes mellitus 1. typu		Diabetes mellitus 2. typu	
	korelace	p	korelace	p
věk ***	0.551	< 0.0001	0.500	< 0.0001
věk manifestace diabetu ***	0.270	< 0.0001	0.366	< 0.0001
trvání diabetes mellitus	0.192	< 0.005	0.140	n.s.
anamnéza nefropatie	0.172	n.s.	0.337	< 0.0001

tíže neuropatie ***	0.307	< 0.001	0.347	< 0.0001
anamnéza syndromu diabetické nohy	0.159	n.s.	0.289	< 0.001
anamnéza retinopatie	0.046	n.s.	0.104	n.s.
léčba retinopatie	0.094	n.s.	0.017	n.s.
anamnéza hypertenze ***	0.259	< 0.0001	0.251	< 0.005
léčba ACEI/ARB	0.355	< 0.0001	0.177	n.s.
anamnéza dyslipidémie ***	0.228	< 0.001	0.283	< 0.005
léčba dyslipidémie ***	0.201	< 0.005	0.320	< 0.0001
anamnéza kardiovaskulárního onemocnění ***	0.223	< 0.001	0.406	< 0.0001
kouření	0.161	n.s.	0.248	< 0.01
postmenopauzální stav ***	0.229	< 0.001	0.368	< 0.0001
hmotnost	0.294	< 0.0001	0.126	n.s.
body mass index *	0.299	< 0.0001	0.070	n.s.
obvod pasu *	0.316	< 0.0001	0.225	n.s.
poměr pas-boky WHR	0.211	< 0.005	0.264	< 0.005
vrstva podkožního tuku	0.145	n.s.	0.068	n.s.
obsah tělesného tuku % *	0.422	< 0.0001	0.166	n.s.
dávka exogenního inzulinu IU/kg tělesné hmotnosti	0.042	n.s.	N/A	N/A
systolický krevní tlak ***	0.332	< 0.0001	0.312	< 0.0001
diastolický krevní tlak	0.125	n.s.	0.103	n.s.
tlaková amplituda ***	0.330	< 0.0001	0.311	< 0.0001
tepová frekvence	0.074	n.s.	0.057	n.s.
IMT CFA ***	0.501	< 0.0001	0.540	< 0.0001
lačná glykémie **	0.022	n.s.	0.299	< 0.001
HbA _{1c} **	0.026	n.s.	0.372	< 0.0001
HOMA-IR	0.118	n.s.	0.271	< 0.005
Triglyceridy **	0.021	n.s.	0.304	< 0.001
celkový cholesterol	0.011	n.s.	0.019	n.s.
LDL cholesterol	0.018	n.s.	0.078	n.s.
HDL cholesterol **	0.104	n.s.	0.420	< 0.0001
aterogenní index plazmy **	0.050	n.s.	0.390	< 0.0001
apoB/apoA1	0.101	n.s.	0.261	< 0.005
lipoprotein Lp(a)	0.038	n.s.	0.118	n.s.
hsCRP	0.095	n.s.	0.046	n.s.
hemoglobin	0.147	n.s.	0.211	n.s.
hematokrit	0.154	n.s.	0.221	n.s.
fibrinogen	0.081	n.s.	0.117	n.s.
kreatinin	0.083	n.s.	0.066	n.s.
kyselina močová	0.149	n.s.	0.246	< 0.01
U-albumin	0.126	n.s.	0.350	< 0.001
Ualb/Ukrea ratio **	0.126	n.s.	0.305	< 0.0001
clearance cystatinu C	0.188	n.s.	0.182	n.s.
25-OH-vitamin D	0.084	n.s.	0.082	n.s.

Vysvětlivky:

* význam u pacientek s diabetem 1. typu podle test of correlation of coefficients

** význam u pacientek s diabetem 2. typu podle test of correlation of coefficients

*** význam u obou typů diabetu

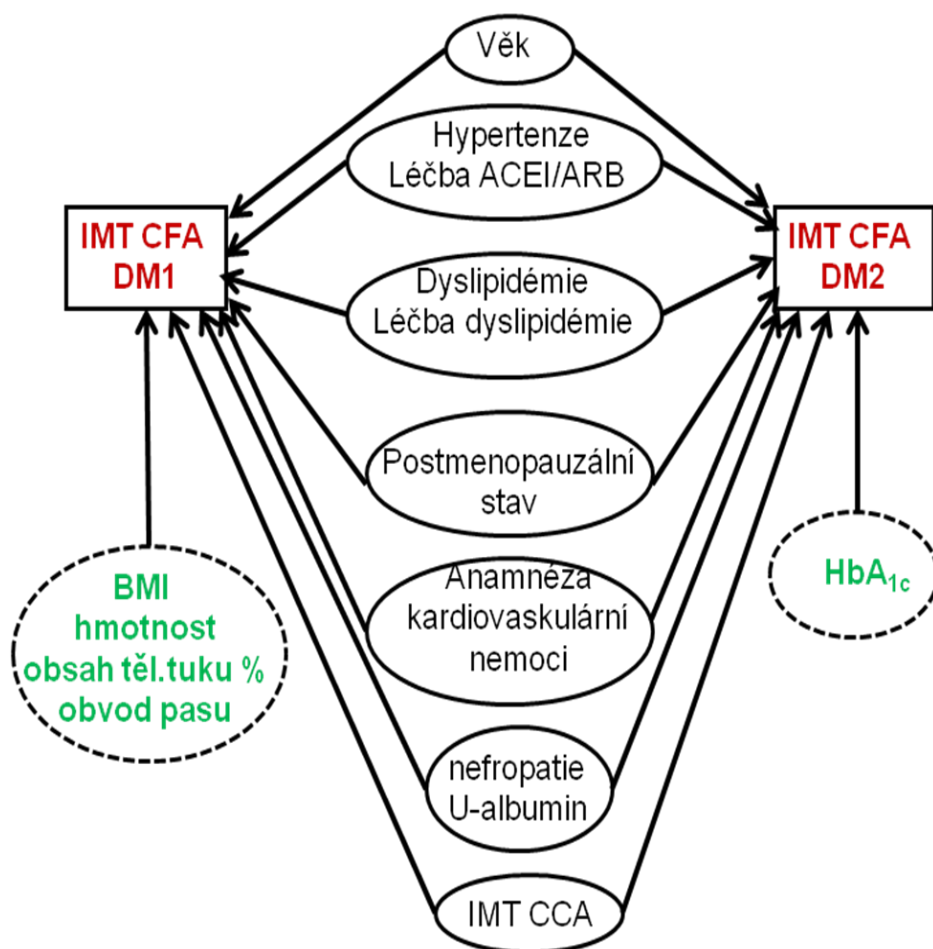
7.7.4. Intimomediální tloušťka společné femorální tepny (IMT CFA)

Intimomediální tloušťka měřená na společné femorální tepně (IMT CFA) je statisticky významně asociována u obou typů diabetu s věkem, anamnézou a léčbou *dyslipidémie* a *hypertenze*, anamnézou *prodělaného kardiovaskulárního onemocnění*, *postmenopauzálním stavem*, přítomností *nefropatie* (a *močovou exkrecí albuminu*) a intimomediální tloušťkou měřenou na společné karotické tepně (IMT CCA). Tedy velmi podobně jako u IMT CCA.

V rizikových faktorech pro zesílení IMT CFA jsme zaznamenali následující rozdíly: zatímco u pacientek s diabetem 1. typu jsou rizikovým faktorem pro zesílení IMT CFA *hmotnost*, body mass index (BMI), *obvod pasu* a *obsah tělesného tuku v %*, u pacientek s diabetem 2. typu hraje důležitou úlohu parametr metabolické kompenzace HbA_{1c} (Tab. 13, obr. 14).

Postmenopauzální stav koreluje s tloušťkou IMT CFA u obou typů diabetu, velmi podobně jako s věkem, nezaznamenali jsme významný rozdíl mezi oběma skupinami diabetiček, stejně jako v případě IMT CCA.

Obr. 14: Asociace intimomediální tloušťky společné femorální tepny a rizikových faktorů



Tab. 13: Korelace intimomediální tloušťky společné femorální tepny (IMT CFA) s jednotlivými rizikovými faktory a jejich porovnání

Korelace Spearman's rho	Intimomediální tloušťka společné femorální tepny (IMT CFA)			
	Diabetes mellitus 1. typu		Diabetes mellitus 2. typu	
	korelace	p	korelace	p
věk ***	0.573	< 0.0001	0.380	< 0.0001
věk manifestace diabetu	0.248	< 0.0001	0.170	n.s.
trvání diabetes mellitus	0.271	< 0.0001	0.210	n.s.
anamnéza nefropatie ***	0.261	< 0.0001	0.365	< 0.0001
tíže neuropatie	0.267	< 0.001	0.282	< 0.001
anamnéza syndromu diabetické nohy	0.250	< 0.0001	0.236	< 0.01
anamnéza retinopatie	0.194	n.s.	0.133	n.s.
léčba retinopatie	0.260	< 0.01	0.027	n.s.
anamnéza hypertenze ***	0.440	< 0.0001	0.274	< 0.005
léčba ACEI/ARB ***	0.474	< 0.0001	0.291	< 0.001
anamnéza dyslipidémie ***	0.384	< 0.0001	0.297	< 0.001
léčba dyslipidémie ***	0.351	< 0.0001	0.267	< 0.005
anamnéza kardiovaskulárního onemocnění ***	0.224	< 0.001	0.437	< 0.0001
kouření	0.207	n.s.	0.208	n.s.
postmenopauzální stav ***	0.457	< 0.0001	0.330	< 0.0001
hmotnost *	0.281	< 0.0001	0.061	n.s.
body mass index *	0.295	< 0.0001	0.078	n.s.
obvod pasu *	0.367	< 0.0001	0.204	n.s.
poměr pas-boky WHR ***	0.290	< 0.0001	0.300	< 0.001
vrstva podkožního tuku	0.235	< 0.001	0.184	n.s.
obsah tělesného tuku % *	0.439	< 0.0001	0.173	n.s.
dávka exogenního inzulínu IU/kg tělesné hmotnosti	0.006	n.s.	N/A	N/A
systolický krevní tlak	0.381	< 0.0001	0.215	n.s.
diastolický krevní tlak	0.165	n.s.	0.096	n.s.
tlaková amplituda	0.363	< 0.0001	0.228	n.s.
tepová frekvence	0.038	n.s.	0.097	n.s.
IMT CCA ***	0.501	< 0.0001	0.540	< 0.0001
lačná glykémie	0.032	n.s.	0.281	< 0.005
HbA _{1c} **	0.090	n.s.	0.325	< 0.0001
HOMA-IR	0.074	n.s.	0.182	n.s.
triglyceridy	0.153	n.s.	0.195	n.s.
celkový cholesterol	0.028	n.s.	0.146	n.s.
LDL cholesterol	0.086	n.s.	0.073	n.s.
HDL cholesterol	0.137	n.s.	0.242	< 0.01
aterogenní index plazmy	0.188	n.s.	0.204	n.s.
apoB/apoA1	0.219	< 0.005	0.187	n.s.
lipoprotein Lp(a)	0.114	n.s.	0.193	n.s.
hsCRP	0.120	n.s.	0.106	n.s.
hemoglobin	0.128	n.s.	0.134	n.s.
hematokrit	0.137	n.s.	0.143	n.s.
fibrinogen	0.197	< 0.005	0.296	< 0.001
kreatinin	0.196	n.s.	0.069	n.s.

kyselina močová	0.230	< 0.001	0.233	< 0.01
U-albumin ***	0.221	< 0.005	0.382	< 0.0001
Ualb/Ukrea ratio	0.213	n.s.	0.259	< 0.005
clearance cystatinu C	0.170	n.s.	0.259	< 0.005
25-OH-vitamin D	0.056	n.s.	0.089	n.s.

Vysvětlivky:

* význam u pacientek s diabetem 1. typu podle test of correlation of coefficients

** význam u pacientek s diabetem 2. typu podle test of correlation of coefficients

*** význam u obou typů diabetu

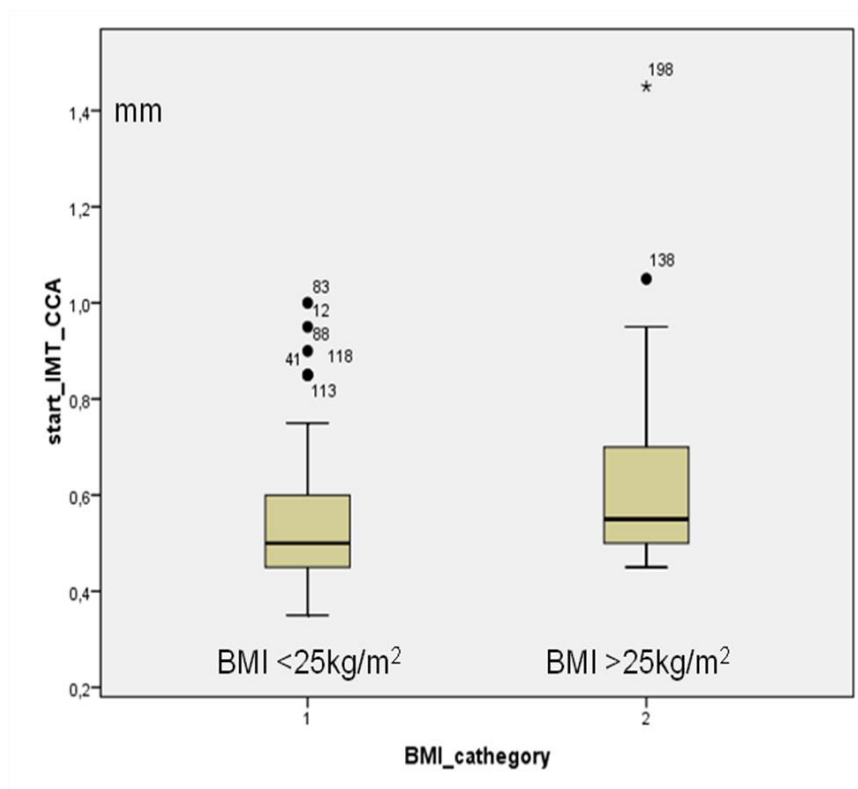
7.7.5. Subanalýza pacientek s diabetem 1. typu a preklinických známek aterosklerózy

Na základě tohoto nálezu jsme se zaměřili na důkladnější analýzu rizikových faktorů aterosklerózy u pacientek s diabetem 1. typu.

Rozdělili jsme diabetičky 1. typu podle hodnoty BMI do 2 kategorií (méně než 25 kg/m² a více než 25 kg/m²), podle úrovně obvodu pasu rovněž do 2 kategorií (méně než 80 cm a více než 80 cm), podle úrovně metabolické kompenzace dle HbA_{1c} rovněž do 2 kategorií (méně než 60 mmol/mol a více než 60 mmol/mol dle kalibrace podle IFCC) a podle obsahu tělesného tuku rovněž do 2 kategorií (méně než 30 % a více než 30 % tělesné hmotnosti), tj. vždy podle hranice, signalizující zvýšené riziko. Obě kategorie jsme vždy porovnali.

Nalezli jsme statisticky významně vyšší hodnotu IMT CCA a IMT CFA ve skupině s obsahem tuku více než 30 %, obvodu pasu více než 80 cm a ve skupině s BMI nad 25 kg/m² (všechny hodnoty $p < 0.01$; pro IMT CCA podle kategorie BMI viz Graf 4), naopak jsme nenašli rozdíl v tloušťce IMT CCA a IMT CFA v obou skupinách podle hodnoty HbA_{1c} ($p = \text{n.s.}$).

Graf 4: Vliv kategorie BMI (pod 25 kg/m² a nad 25 kg/m²) na tloušťku IMT CCA (v mm)



7.7.6. Subanalýza dávky exogenně podávaného inzulínu jako rizikového faktoru preklinických známek aterosklerózy u diabetiček 1. typu

Inzulín je známým růstovým faktorem (Chowdhury & Escudier 2003) a nadměrná dávka exogenně podávaného inzulínu by mohla být příčinou zesílení intimo-mediální tloušťky v karotickém a femorálním řečišti (Younk et al. 2014, Muniyappa et al. 2007, Balkau et al. 1998). Z tohoto důvodu jsme zjišťovali asociace dávky exogenně podávaného inzulínu, vztaženého k tělesné hmotnosti.

V naší studii byla průměrná dávka exogenně podávaného inzulínu u pacientek s diabetem 1. typu 0.62 ± 0.18 IU/kg tělesné hmotnosti. Statisticky významnou asociaci pomocí metody Spearmanovy rho korelace jsme zjistili jen s hladinou C peptidu, hodnotou BMI a vrstvou subkutánního tuku, měřenou ultrazvukovou sondou pod pupkem (Tab. 14). Nenalezli jsme žádnou statisticky významnou korelaci se známkami preklinické aterosklerózy ani s výskytem mikrovaskulárních komplikací.

Po tomto zjištění jsme rozdělili pacientky s diabetem 1. typu podle dávky exogenně podávaného inzulínu, vztaženého k tělesné hmotnosti, do 2 kategorií – na dávku inzulínu $< 0,6$ IU/kg hmotnosti a $> 0,6$ IU/kg hmotnosti. Nenalezli jsme žádnou statisticky významnou korelaci se známkami preklinické aterosklerózy. Použili jsme i neparametrické testy k ověření možného vztahu intimo-mediální tloušťky IMT CCA a IMT CFA a obou kategorií dávkování inzulínu, vztaženého k tělesné hmotnosti. Žádná souvislost nebyla zjištěna.

Tab. 14: Korelace dávky exogenně podávaného inzulinu a jednotlivých rizikových faktorů

Korelace Spearman's rho	Dávka exogenně podávaného inzulinu (IU/kg tělesné hmotnosti)	
	Diabetes mellitus 1. typu	
	korelace	p
věk	0.067	n.s.
věk manifestace diabetu	0.010	n.s.
trvání diabetes mellitus	0.064	n.s.
anamnéza nefropatie	0.040	n.s.
tíže neuropatie	0.037	n.s.
anamnéza syndromu diabetické nohy	0.111	n.s.
anamnéza retinopatie	0.017	n.s.
léčba retinopatie	0.107	n.s.
anamnéza hypertenze	0.080	n.s.
léčba ACEI/ARB	0.031	n.s.
anamnéza dyslipidémie	0.035	n.s.
léčba dyslipidémie	0.037	n.s.
anamnéza kardiovaskulárního onemocnění	0.030	n.s.
kouření	0.014	n.s.
hmotnost	0.052	n.s.
body mass index *	0.263	< 0.01
obvod pasu	0.078	n.s.
poměr pas-boky WHR	0.094	n.s.
vrstva podkožního tuku *	0.247	< 0.01
obsah tělesného tuku %	0.049	n.s.
systolický krevní tlak	0.077	n.s.
diastolický krevní tlak	0.174	n.s.
tlaková amplituda	0.028	n.s.
tepová frekvence	0.047	n.s.
index kotník-paže (ABI)	0.014	n.s.
index palec/prst-paže (TBI)	0.018	n.s.
IMT CCA	0.042	n.s.
IMT CFA	0.006	n.s.
lačná glykémie	0.059	n.s.
HbA _{1c}	0.013	n.s.
HOMA-IR	0.013	n.s.
triglyceridy	0.079	n.s.
celkový cholesterol	0.089	n.s.
LDL cholesterol	0.103	n.s.
HDL cholesterol	0.090	n.s.
aterogenní index plazmy	0.104	n.s.
apoB/apoA1	0.014	n.s.
lipoprotein Lp(a)	0.013	n.s.
hsCRP	0.024	n.s.
C-peptid*	0.192	< 0.01
fibrinogen	0.057	n.s.
kreatinin	0.059	n.s.
kyselina močová	0.015	n.s.

U-albumin	0.107	n.s.
Ualb/Ukrea ratio	0.087	n.s.
clearance cystatinu C	0.100	n.s.
25-OH-vitamin D	0.060	n.s.

Vysvětlivky:

* význam u pacientek s diabetem 1. typu

7.7.7. Subanalýza parametru inzulinové rezistence eGDR jako rizikového faktoru preklinických známek aterosklerózy u diabetiček 1. typu

Diabetici 1. typu rovněž mohou vykazovat známky inzulinové rezistence, v literatuře bývá někdy tento stav označován jako "double diabetes" (Cleland et al. 2013). Zvýšené riziko předčasné manifestace srdečně-cévních onemocnění u diabetiků 1. typu mnohem lépe predikují ukazatele inzulinové rezistence než ukazatele metabolické kompenzace (Schauer et al. 2011). Inzulínovou rezistenci je možné nejlépe změřit pomocí euglykemického hyperinzulinemického clampu; tato metoda však není použitelná v běžné praxi, místo ní je možné použít parametr odhadované celotělové spotřeby glukózy (eGDR = whole-body estimated glucose disposal rate) (Williams et al. 2000). Snížení hodnoty eGDR (= signalizuje přítomnost inzulinové rezistence) přitom může predikovat i riziko mikrovaskulárních komplikací (retinopatie a nefropatie), jak ukázala studie Eurodiab (Chaturvedi et al. 2000).

Z naměřených hodnot WHR, HbA_{1c} a hypertenze jsme provedli výpočet *indexu inzulinové rezistence eGDR* (estimated glucose disposal rate) podle následujícího vzorce (Girgis et al. 2012):

$$eGDR (mg.kg^{-1}.min^{-1}) = 24.1 - (12.22 \times WHR) - (3.29 \times HTN) - (0.57 \times HbA_{1c})$$

- WHR znamená poměr pas-boky

- HTN je parametr ukazující na přítomnost hypertenze (0 = nepřítomna; 1 = na medikaci nebo hodnoty systolického tlaku nad 140 mmHg)

- hodnota HbA_{1c} byla přepočtena na hodnoty kalibrace podle DCCT.

Hraniční mez, svědčící pro přítomnost inzulinové rezistence je hodnota $eGDR \leq 7.5 \text{ mg.kg}^{-1}.min^{-1}$ (Girgis et al. 2012).

Zjistili jsme významnou asociaci hodnoty parametru eGDR s věkem, anamnézou syndromu diabetické nohy, hodnotou systolického krevního tlaku a tlakové amplitudy, ale zejména velmi významnou asociace s intimomediální tloušťkou ve společné karotické i společné femorální tepně (Tab. 15).

Po rozdělení celé skupiny na 2 podskupiny podle hranice významnosti inzulinové rezistence jsme zjistili významné rozdíly mezi oběma skupinami (Tab. 16). Inzulínorezistentní skupina nejenže

vykazovala významně větší intimomediální tloušťku společné karotické i femorální tepny, ale diabetičky byly *významně starší, s delší dobou trvání diabetu*, měly významně větší *hmotnost i BMI* (i když ještě v normálních mezích), významně vyšší hodnoty *systolického krevního tlaku a tlakové amplitudy* (i když ještě v mezích normy), významně vyšší hodnotu *indexu kotník-paže* (což by mohlo svědčit pro vyšší tuhost tepenné stěny) a vykazovali horší *aktuální metabolickou kompenzaci* (podle hodnoty HbA_{1c}) než skupina s normální inzulinovou citlivostí.

Tab. 15: Korelace parametru inzulinové rezistence eGDR a jednotlivých rizikových faktorů

Korelace Spearman's rho	Estimated glukose disposal rate (eGDR)	
	Diabetes mellitus 1. typu	
	korelace	p
věk *	0.187	< 0.01
trvání diabetes mellitus	0.047	n.s.
anamnéza nefropatie	0.052	n.s.
tíže neuropatie	0.114	n.s.
anamnéza syndromu diabetické nohy *	0.189	< 0.01
anamnéza retinopatie	0.046	n.s.
léčba retinopatie	0.005	n.s.
léčba ACEI/ARB	0.091	n.s.
léčba statiny	0.135	n.s.
anamnéza kardiovaskulárního onemocnění	0.042	n.s.
kouření	0.076	n.s.
hmotnost	0.020	n.s.
body mass index	0.060	n.s.
obvod pasu	0.045	n.s.
vrstva podkožního tuku	0.026	n.s.
obsah tělesného tuku %	0.088	n.s.
systolický krevní tlak *	0.180	< 0.01
diastolický krevní tlak	0.017	n.s.
tlaková amplituda *	0.207	< 0.01
tepová frekvence	0.016	n.s.
index kotník-paže (ABI)	0.056	n.s.
index palec/prst-paže (TBI)	0.037	n.s.
IMT CCA *	0.269	< 0.001
IMT CFA *	0.253	< 0.001
lačná glykémie	0.071	n.s.
HbA _{1c}	0.102	n.s.
HOMA-IR	0.141	n.s.
triglyceridy	0.064	n.s.
celkový cholesterol	0.087	n.s.
LDL cholesterol	0.001	n.s.
HDL cholesterol	0.140	n.s.
aterogenní index plazmy	0.006	n.s.
apoB/apoA1	0.035	n.s.
lipoprotein Lp(a)	0.168	n.s.

hsCRP	0.020	n.s.
C-peptid	0.108	n.s.
fibrinogen	0.095	n.s.
kreatinin	0.082	n.s.
kyselina močová	0.137	n.s.
U-albumin	0.025	n.s.
Ualb/Ukrea ratio	0.044	n.s.
clearance cystatinu C	0.063	n.s.
25-OH-vitamin D	0.036	n.s.

Vysvětlivky:

* význam u pacientek s diabetem 1. typu

Tab. 16: Porovnání parametru inzulinové rezistence eGDR ve skupině diabetiček 1. typu (medián \pm směrodatná odchylka)

	<i>eGDR (mg.kg⁻¹.min⁻¹)</i>		<i>p</i>
	≤ 7.5	> 7.5	
Počet	56	147	
Věk (roky)	42.9 \pm 11.2	32.7 \pm 9.8	< 0.0001
Věk manifestace diabetu (roky)	18.8 \pm 12.0	16.5 \pm 12.5	n.s.
Trvání diabetu (roky)	18.0 \pm 9.4	13.0 \pm 9.1	< 0.0001
Hypertenze (%)	91.1	4.1	< 0.0001
Hmotnost (kg)	68.8 \pm 14.9	65.0 \pm 10.4	< 0.01
BMI (kg m ⁻²)	24.9 \pm 5.2	23.2 \pm 3.4	< 0.01
Obvod pasu (cm)	81.5 \pm 11.4	76.0 \pm 8.6	< 0.0001
Poměr pas-boky (WHR)	0.81 \pm 0.07	0.75 \pm 0.05	< 0.0001
Podkožní tuk (mm)	24.6 \pm 12.9	18.3 \pm 10.2	< 0.001
Obsah tělesného tuku (%)	28.2 \pm 7.9	24.4 \pm 5.6	< 0.0001
Systolický krevní tlak (mmHg)	133.5 \pm 18.4	119.0 \pm 12.2	< 0.0001
Diastolický krevní tlak (mmHg)	80.0 \pm 10.3	74.0 \pm 7.9	< 0.0001
Tlaková amplituda (mmHg)	54.5 \pm 15.0	44.0 \pm 8.7	< 0.0001
Tepová frekvence (min ⁻¹)	75.5 \pm 10.9	70.0 \pm 10.0	n.s.
Glykémie (mmol/l)	8.2 \pm 5.5	9.2 \pm 4.4	n.s.
HbA _{1c}	73 \pm 24	67 \pm 15	< 0.001
Index kotník-paže (ABI)	1.03 \pm 0.13	1.00 \pm 0.08	< 0.001
Index palec/prst-paže (TBI)	0.86 \pm 0.15	0.85 \pm 0.12	n.s.
IMT CCA (mm)	0.60 \pm 0.17	0.50 \pm 0.11	< 0.0001
IMT CFA (mm)	0.73 \pm 0.57	0.55 \pm 0.30	< 0.0001

7.7.8. Subanalýza kouření jako rizikového faktoru preklinických známek aterosklerózy

Protože kuřáctví je považováno za významný rizikový faktor aterosklerózy v obecné populaci i u pacientů s diabetem (Rosvall et al. 2015), rozdělili jsme diabetičky obou typů podle anamnestických údajů na kuřáčky (ex-kuřáčky a současné kuřáčky) a nekuřáčky (nikdy nekouřily). Kuřáčky a nekuřáčky se ve skupině diabetiček 1. typu lišily pouze v hodnotě hladiny *triglyceridů a aterogenního indexu plazmy*, kdy kuřáčky vykazovaly významně rizikovější hodnoty. Ve skupině diabetiček 2. typu měly kuřáčky silnější *intimo-mediální tloušťku karotické (IMT CCA) i femorální tepny (IMT CFA)*, rozdíl byl však jen na hranici statistické významnosti (Tab. 17). Pomocí

neparametrických testů a porovnáním významnosti korelací v rozdílech mezi diabetičkami 1. a 2. typu testem equality of correlation coefficients jsme nezjistili žádné významné asociace rizikových faktorů aterosklerózy mezi kuřačkami a nekuřačkami (Tab. 18).

Z literárních údajů je známo, že kouření ještě prohlubuje efekt věku a metabolického syndromu na aterosklerózu (*Li S et al. 2014*), je proto možné, že se stoupajícím věkem a trváním metabolické poruchy se v našem souboru rozdíl síly intimo-mediální tloušťky IMT CCA a IMT CFA mezi kuřačkami a nekuřačkami u diabetiček 2. typu stane významným.

Tab. 17: Antropometrické parametry, ukazatele preklinické aterosklerózy a laboratorní nálezy u kuřaček a nekuřaček ve skupině diabetiček 1. a 2. typu

	Diabetes mellitus 1. typu			Diabetes mellitus 2. typu		
	kuřačky	nekuřačky	<i>p</i>	kuřačky	nekuřačky	<i>p</i>
věk	39.6 ± 10.8	34.1 ± 10.6	n.s.	52.8 ± 7.8	50.6 ± 7.4	n.s.
body mass index (kg/m ²)	23.2 ± 3.5	23.7 ± 4.3	n.s.	31.9 ± 6.8	32.4 ± 7.2	n.s.
obvod pasu (cm)	77.5 ± 9.4	76.0 ± 10.1	n.s.	105.0 ± 13.6	105.0 ± 16.4	n.s.
vrstva podkožního tuku (mm)	20.5 ± 12.0	19.6 ± 10.9	n.s.	34.9 ± 15.5	33.1 ± 19.5	n.s.
obsah tělesného tuku (%)	25.7 ± 6.1	24.5 ± 6.8	n.s.	37.9 ± 6.2	38.6 ± 7.6	n.s.
systolický krevní tlak (mmHg)	120.5 ± 17.8	120.0 ± 14.9	n.s.	134.0 ± 19.7	133.0 ± 17.4	n.s.
diastolický krevní tlak (mmHg)	75.0 ± 10.0	76.0 ± 8.6	n.s.	80.0 ± 10.7	80.0 ± 8.0	n.s.
tlaková amplituda (mmHg)	48.0 ± 12.3	44.0 ± 11.3	n.s.	54.5 ± 14.1	54.0 ± 14.4	n.s.
tepová frekvence (min ⁻¹)	67.5 ± 11.1	72.0 ± 9.6	n.s.	69.0 ± 8.4	72.0 ± 9.8	n.s.
index kotník-paže (ABI)	1.02 ± 0.10	1.01 ± 0.10	n.s.	1.01 ± 0.18	1.02 ± 0.14	n.s.
index palec/prst-paže (TBI)	0.86 ± 0.15	0.85 ± 0.12	n.s.	0.87 ± 0.17	0.88 ± 0.15	n.s.
IMT CCA (mm) **	0.55 ± 0.12	0.50 ± 0.14	n.s.	0.80 ± 0.54	0.65 ± 0.20	0.012
IMT CFA (mm) **	0.65 ± 0.49	0.60 ± 0.38	n.s.	0.88 ± 0.73	0.75 ± 0.48	0.011
glykémie (mmol/l)	8.6 ± 4.9	8.9 ± 4.6	n.s.	9.6 ± 2.9	9.1 ± 5.0	n.s.
HbA _{1c} (mmol/mol)	70.5 ± 23.9	68.0 ± 15.1	n.s.	70.0 ± 23.1	65.0 ± 26.7	n.s.
HOMA-IR	1.0 ± 16.3	0.8 ± 8.8	n.s.	6.4 ± 7.6	5.1 ± 7.2	n.s.
triglyceridy (mmol/l) *	1.00 ± 0.82	0.80 ± 0.57	<0.01	1.97 ± 7.71	1.83 ± 1.42	n.s.
celkový cholesterol (mmol/l)	5.10 ± 1.01	4.80 ± 1.12	n.s.	4.85 ± 1.03	4.95 ± 1.14	n.s.
HDL cholesterol (mmol/l)	1.76 ± 0.44	1.70 ± 0.42	n.s.	1.14 ± 0.29	1.21 ± 0.41	n.s.
LDL cholesterol (mmol/l)	2.79 ± 0.70	2.42 ± 0.87	n.s.	2.91 ± 0.94	2.95 ± 0.95	n.s.
aterogenní index plazmy (AIP = log TG/HDL) *	-0.22 ± 0.31	-0.33 ± 0.25	<0.01	0.22 ± 0.30	0.21 ± 0.39	n.s.
index apoB/apoA1	0.48 ± 0.16	0.45 ± 0.31	n.s.	0.65 ± 0.22	0.60 ± 0.21	n.s.
Lp(a) (mg/l)	85.4 ± 324.3	91.9 ± 326.0	n.s.	69.6 ± 609.2	77.9 ± 258.0	n.s.
hsCRP (mg/l)	0.90 ± 2.41	1.10 ± 3.85	n.s.	3.25 ± 3.74	2.50 ± 4.77	n.s.
Fibrinogen (g/l)	2.63 ± 0.80	2.72 ± 0.70	n.s.	3.08 ± 0.88	2.94 ± 0.73	n.s.

Vysvětlivky:

* význam u pacientek s diabetem 1. typu

** význam u pacientek s diabetem 2. typu

Tab. 18: Rozdíly v rizikových faktorech aterosklerózy mezi kuřáčky a nekuřáčky pro intimo-mediální tloušťku karotických (IMT CCA) a femorálních tepen (IMT CFA)

Korelace Spearman's rho	IMT CCA			IMT CFA		
	kuřáčky	nekuřáčky	<i>p</i>	kuřáčky	nekuřáčky	<i>p</i>
	korelace	korelace		korelace	korelace	
věk	0.630	0.590	n.s.	0.661	0.593	n.s.
body mass index	0.493	0.478	n.s.	0.491	0.460	n.s.
obvod pasu	0.502	0.555	n.s.	0.520	0.503	n.s.
poměr pas-boky WHR	0.413	0.454	n.s.	0.444	0.434	n.s.
vrstva podkožního tuku	0.295	0.398	n.s.	0.365	0.369	n.s.
obsah tělesného tuku %	0.561	0.577	n.s.	0.568	0.512	n.s.
systolický krevní tlak	0.409	0.507	n.s.	0.497	0.456	n.s.
diastolický krevní tlak	0.219	0.323	n.s.	0.337	0.223	n.s.
tlaková amplituda	0.363	0.455	n.s.	0.428	0.436	n.s.
HbA _{1c}	0.121	0.088	n.s.	0.173	0.058	n.s.
HOMA-IR	0.339	0.426	n.s.	0.280	0.344	n.s.
triglyceridy	0.239	0.359	n.s.	0.352	0.306	n.s.
celkový cholesterol	0.023	0.031	n.s.	0.018	0.128	n.s.
LDL cholesterol	0.081	0.007	n.s.	0.083	0.168	n.s.
HDL cholesterol	0.370	0.407	n.s.	0.356	0.323	n.s.
aterogenní index plazmy	0.338	0.442	n.s.	0.402	0.347	n.s.
apoB/apoA1	0.253	0.279	n.s.	0.297	0.321	n.s.
lipoprotein Lp(a)	0.021	0.099	n.s.	0.027	0.210	n.s.
hsCRP	0.226	0.102	n.s.	0.217	0.147	n.s.
fibrinogen	0.132	0.206	n.s.	0.248	0.214	n.s.
kreatinin	0.077	0.149	n.s.	0.136	0.104	n.s.
U-albumin	0.214	0.175	n.s.	0.336	0.192	n.s.
clearance cystatinu C	0.262	0.275	n.s.	0.195	0.366	n.s.

7.8. Polymorfismus genu pro connexin 37 a komplikace diabetu

7.8.1. Polymorfismus genu pro connexin 37 a index kotník - paže (ABI)

Diabetes mellitus patří mezi nejdůraznější rizikové faktory kariovaskulárních onemocnění. U diabetických pacientů jsou, na rozdíl od nediabetické populace, postiženy především menší tepny, a tak mezibuněčná komunikace pomocí gap-junctions může hrát velmi důležitou úlohu u pacientů s diabetem a/nebo s inzulinovou rezistencí. Z tohoto důvodu může polymorfismus genu pro connexin být u tohoto typu populace velmi významný. Sledovali jsme možnost asociace mezi polymorfismem genu pro connexin 37 (Cx37) a indexem kotník-paže (ABI = ankle-brachial index).

Porovnali jsme proto ženy s diabetem 1. (n = 178) a 2. typu (n = 111) (= většina dříve popisovaného souboru) s reprezentativním vzorkem žen z české populace, které vykazovaly známky přítomnosti inzulinové rezistence (vyjádřené jako větší obvod pasu). Srovnávací vzorek 874 žen (věk 45 - 55 let) z české populace byl použit z jiné studie se shodným protokolem vyšetření (Tab. 19).

Tab. 19: Charakteristika souboru (průměr ± směrodatná odchylka)

	Diabetes mellitus 1. typu	Diabetes mellitus 2. typu	Obecná populace
počet	178	111	874
věk (roky)	36.9 ± 10.2	48.9 ± 7.3	50.0 ± 2.7
délka trvání diabetu (roky)	16.0 ± 9.6	8.0 ± 7.1	-
Kouření %	33.5	53.0	49.9

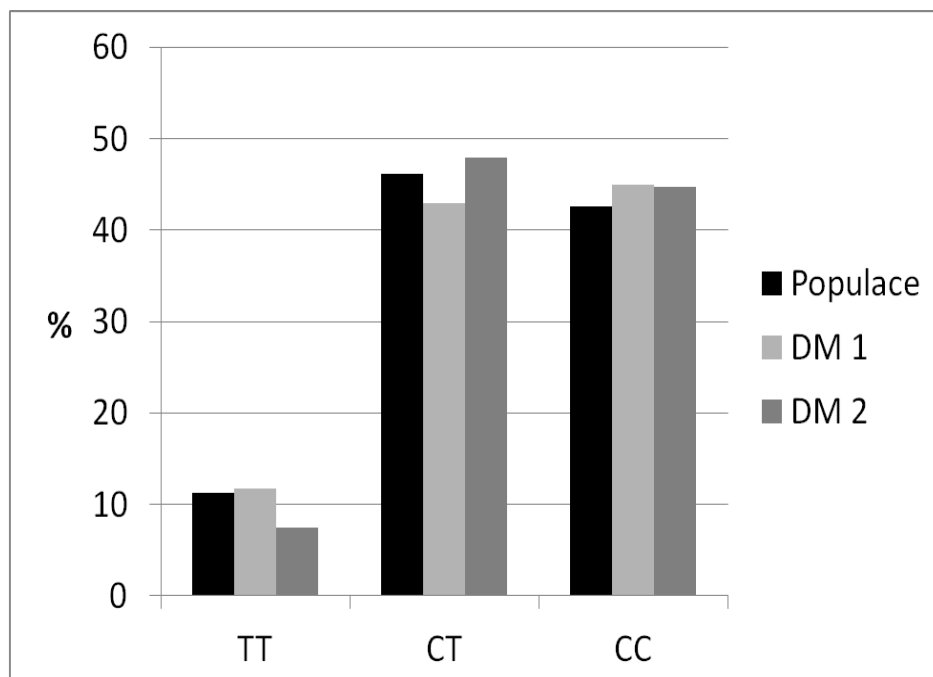
Rozložení jednotlivých genotypů pro connexin 37 se neliší v populaci diabetiček 1. typu, 2. typu a v obecné populaci (Graf 5).

Popisná data jsou prezentována jako procenta pro kategorické proměnné a jako průměr ± směrodatná odchylka. Rozdíly mezi nositelkami jednotlivých genotypů byly analyzovány jako p value for trend; dalším použitým statistickým testem byl Fisherův exaktní χ^2 test pomocí software STATA.

K identifikaci vysoce rizikových žen z obecné populace byla použita hranice 75. percentilu pro dané rizikové faktory (body mass index, obvod pasu, lačná glykémie, hladiny plazmatických lipidů).

Jak je dále uvedeno v tabulce 20 (Tab. 20), hodnoty indexu kotník-paže se signifikantně snižovaly od nositelek genotypu TT přes CT k nositelkám genotypu CC u diabetiček 1. typu (Graf 6). Obdobný trend byl patrný i u diabetiček 2. typu, kde byl na hranici statistické významnosti. Po identifikaci vysoce rizikových žen z obecné populace použitím 75. percentilu hodnot. U žen nad 75. percentilem obvodu pasu (= 94 cm) byl pozorován stejný trend poklesu hodnot indexu kotník-paže jako u diabetiček 1. a 2. typu.

Graf 5: zastoupení jednotlivých genotypů genu pro connexin 37 v populaci, u pacientek s diabetem 1. typu (DM1) a diabetem 2. typu (DM2)

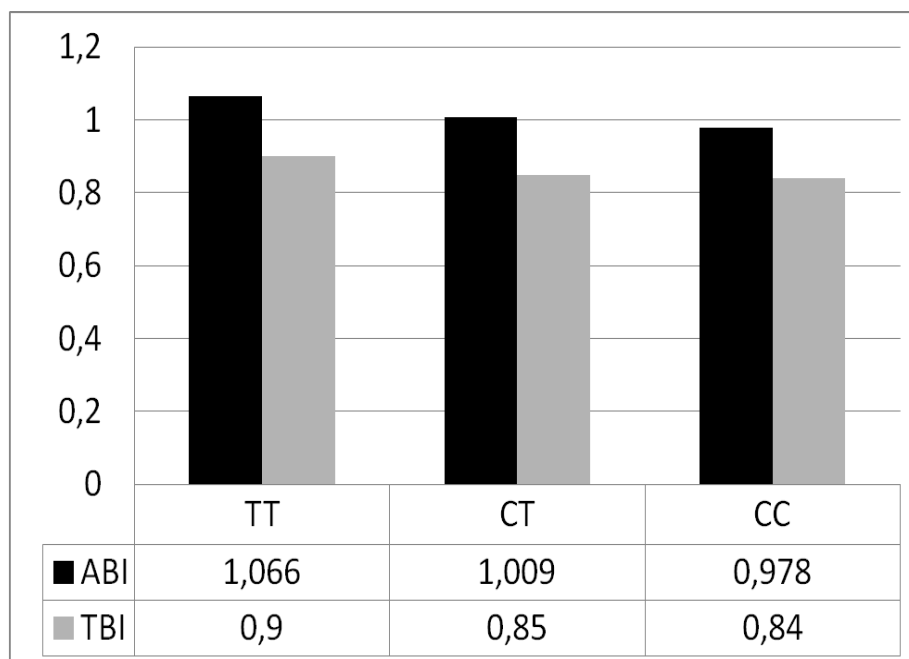


U žen z obecné populace, u nichž ležela hodnota lačné glykémie nad 75. percentilem hodnot (= 5.5 mmol/l) byl pozorován podobný pokles hodnot indexu kotník-paže (ABI) od nositelek genotypu TT po nositelky genotypu CC (p for trend = 0.015), ale počet těchto žen byl velmi malý (TT/ CT/ CC: 6/20/22).

Tab. 20: Hodnoty indexu kotník-paže (ABI) u jednotlivých variant genu pro connexin 37

Connexin 37	Diabetes 1. typu	Diabetes 2. typu	Ne-diabetes, obvod pasu > 94 cm	Ne-diabetes, obvod pasu < 94 cm
n (TT/CT/CC)	18/79/81	13/45/53	21/97/90	80/300/274
%	10.1/44.4/45.5	11.7/40.6/47.7	10.1/46.6/43.3	12.2/45.9/41.9
ABI u TT	1.07 ± 0.12	1.00 ± 0.06	1.05 ± 0.11	1.06 ± 0.09
ABI u CT	1.01 ± 0.11	0.99 ± 0.13	1.06 ± 0.09	1.05 ± 0.09
ABI u CC	0.98 ± 0.12	0.96 ± 0.19	1.03 ± 0.08	1.06 ± 0.08
<i>p value for trend</i>	0.008	0.05	0.05	0.33

Graf 6: Hodnoty indexu kotník-paže (ABI) a palec/prst-paže (TBI) u diabetiček 1. typu



ABI *p* for trend: 0.008

TBI *p* for trend: 0.06

Zdá se tedy, že gen pro connexin 37 je asociován s preklinickou aterosklerózou u diabetiček 1. a 2. typu a u žen z obecné populace, mající rizikový obvod pasu jako výraz inzulínové rezistence.

Ve všech skupinách této studie měly nositelky genotypu CC nejnižší hodnoty indexu kotník-paže (ABI). Tato asociace byla na hranici statistické významnosti u diabetiček 2. typu a u obézních žen z obecné populace, ale je velmi silná u diabetiček 1. typu. Tento náález zdůrazňuje roli hyperglykémie jako významného modifikátoru efektu genu pro Cx37 v patogenezi kardiovaskulárních onemocnění především u diabetu 1. typu.

7.8.2. Polymorfismus genu pro connexin 37 a hodnoty krevního tlaku u diabetiček 1. typu

V další části studie jsme se zaměřili na analýzu podskupiny pacientek s diabetem 1. typu, které netrpěly hypertenzí a nebyly ani léčeny ACE inhibitory ani blokátory receptoru pro angiotenzin z důvodu mikroalbuminurie.

Podle standartního protokolu jsme zopakovali celé vyšetření po 2 letech od prvního vyšetření a porovnali výsledky ve vztahu ke genotypu Cx37.

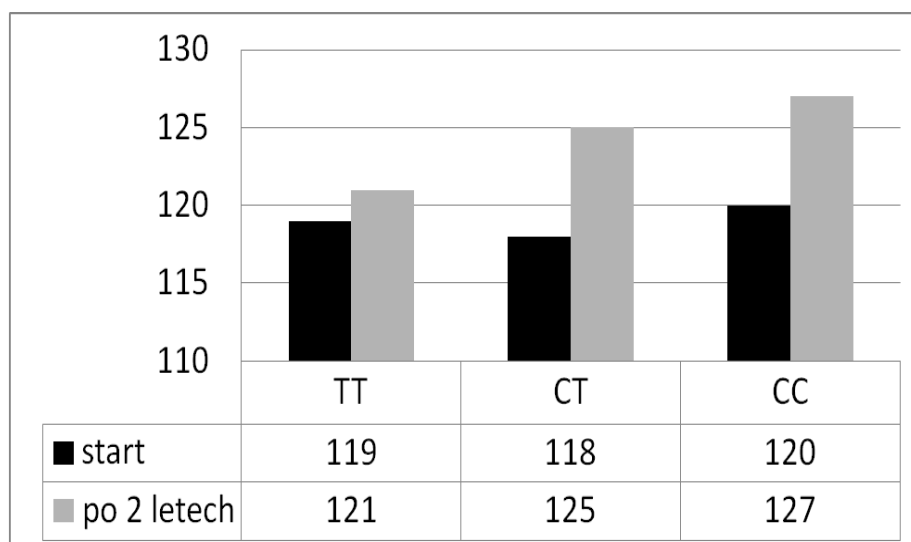
Po rozdělení do 3 skupin podle genotypu Cx37 jsme zjistili, že se skupiny pacientek neliší věkem, dobou trvání diabetu, v hodnotě BMI, obvodu pasu, obsahu tělesného tuku ani v úrovni metabolické kompenzace a dávce inzulínu. Po dvou letech jsme nezaznamenali změnu ve sledovaných parametrech (Tab. 21)

Tab. 21: Porovnání souboru diabetiků 1. typu bez hypertenze/léčby ACEI/ARB po 2 letech (průměr ± směrodatná odchylka)

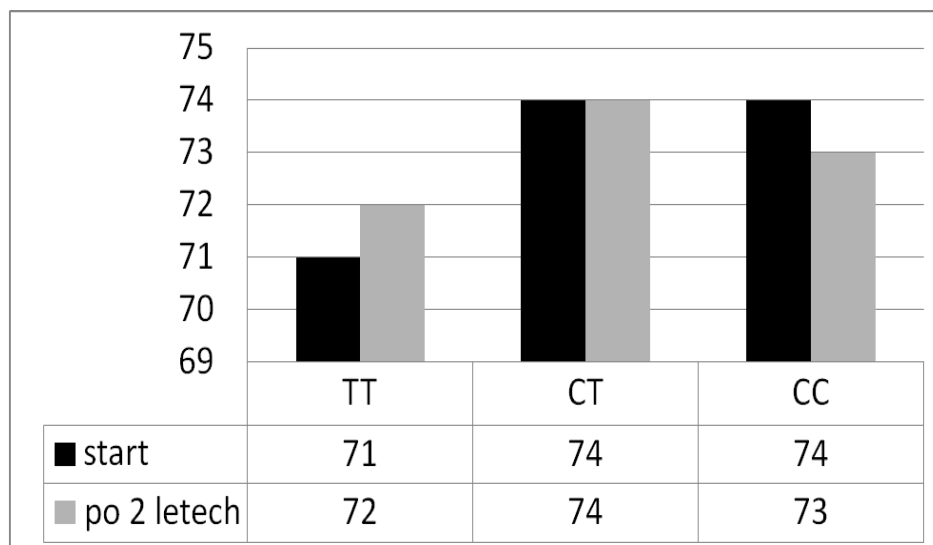
	TT		CT		CC		<i>p</i>
	start	2 roky	start	2 roky	start	2 roky	
počet	14		53		47		
věk (roky)	36.6 ± 9.6		36.3 ± 9.6		35.3 ± 10.4		n.s.
trvání diabetu (roky)		19.1 ± 10.1		17.2 ± 9.0		16.1 ± 9.2	n.s.
dávka inzulínu/den		38.2 ± 14.1		42.3 ± 11.5		42.9 ± 13.0	n.s.
BMI (kg/m ²)	22.4 ± 3.4	22.8 ± 3.3	23.8 ± 3.8	24.8 ± 4.6	23.9 ± 3.2	24.2 ± 3.4	n.s.
obvod pasu (cm)	75.1 ± 11.1	73.5 ± 9.6	77.8 ± 8.4	77.9 ± 9.3	77.0 ± 8.0	76.1 ± 8.0	n.s.
tělesný tuk (%)	22.1 ± 6.3	21.8 ± 5.4	22.8 ± 5.2	23.2 ± 5.8	24.3 ± 5.6	24.3 ± 6.1	n.s.
HbA _{1c} (mmol/mol kalibrace IFCC)	68 ± 16	66 ± 14	67 ± 14	68 ± 15	68 ± 15	68 ± 16	n.s.

Zaznamenali jsme však významnou změnu v hodnotách systolického krevního tlaku, kde jsme zaznamenali statisticky významný vzestup průměrné hodnoty systolického krevního tlaku u nositelek genotypu CC proti nositelkám genotypu TT (Graf 7). Nezaznamenali jsme změnu hodnoty diastolického krevního tlaku (Graf 8).

Po 2 letech jsme nezaznamenali žádné změny v hodnotách známek preklinické aterosklerózy (ABI, TBI, IMT CCA, IMT CFA) u této subpopulace našeho souboru.

Graf 7: Hodnoty systolického krevního tlaku na začátku studie a po 2 letech u nositelek genotypu TT/CT/CC

Graf 8: Hodnoty diastolického krevního tlaku na začátku studie a po 2 letech u nositelů genotypu TT/CT/CC



Dle našich dat je gen pro connexin 37 významným modulujícím faktorem změny systolického krevního tlaku u pacientek s diabetem 1. typu již v poměrně krátkém časovém období 2 let.

8. Diskuse, předpokládané využití a přínos výsledků:

Ateroskleróza a její hlavní následky - srdečně-cévní choroby jsou hlavní příčinou mortality v evropských zemích. Vysoká incidence a prevalence kardiovaskulárních chorob je v běžné populaci spojena s celou řadou rizikových faktorů, kterými jsou především rostoucí věk, mužské pohlaví, genetické pozadí, kouření, dyslipidémie, hypertenze a diabetes mellitus (*Munger & Hawkins 2004*).

U pacientů s diabetem jsou srdečně cévní onemocnění jednoznačně nejčastější příčinou mortality a morbidit (*Beckman et al. 2002*); diabetická cévní nemoc je zodpovědná za dvojnásobný nárůst výskytu ischemické choroby srdeční a mozkových cévních příhod a 2 - 8x vyšší riziko vzniku srdečního selhání (*Diabetes Drafting Group 1998*). U diabetických pacientů jsou mnohem častěji postiženy tepny menšího průměru než v populaci nediabetiků a rovněž proces aterosklerózy se zdá být mnohem agresivnější než v nediabetické populaci (*Haffner et al. 1998*).

Diabetes mellitus 2. typu je chronické onemocnění, jehož podkladem je generalizovaná dysfunkce metabolismu, vycházející z kombinace inzulínové rezistence a neadekvátní inzulínové sekrece. Vedle rizika mikrovaskulárních komplikací mají pacienti s diabetem 2. typu velmi zvýšené riziko vzniku makrovaskulárních komplikací, včetně rizika ischemické choroby srdeční (*Berenson et al. 1998, Booth et al. 2006, Dailey & Wang 2014*). Ačkoliv se projevy aterosklerózy klinicky manifestují ve středním věku a déle, onemocnění má dlouhodobý průběh a její začátek lze datovat do mnohem časnějšího věku. Časná detekce doposud ještě asymptomatického průběhu aterosklerózy se zdá být tedy velmi důležitá pro možnost snížení rizika vzniku makrovaskulárních komplikací a zlepšení prognózy nemocných s diabetem 2. typu.

Diabetes mellitus 1. typu je onemocnění vznikající často v dětském, adolescentním či mladším dospělém věku, pacienti žijí s touto nemocí řadu let a diabetické prostředí rovněž výrazným způsobem zvyšuje riziko srdečně cévních onemocnění. Pacienti pod 40 let věku mají dokonce 10x větší riziko ischemické choroby srdeční než stejně staří nediabetici (*Retnakaran & Zinman 2008*) a onemocnění jim výrazně zkracuje život (*Livingstone et al. 2015*). I u těchto pacientů by mohla časná detekce počínajících aterosklerotických změn vést k farmakoterapeutickému zásahu a zlepšení jejich prognózy. Zdá se tedy, že časná identifikace rizikových osob a detekce známek preklinické aterosklerózy by vedla k důsledné intervenci rizikových faktorů aterosklerózy a mohla by zpomalit aterosklerotický proces a oddálit vznik makrovaskulárních komplikací diabetu.

Není úplně jednoduché identifikovat časná známky aterosklerózy v preklinické fázi, dokud probíhá zcela asymptomaticky, nicméně právě toto období má z preventivního hlediska velký význam. Znamky aterosklerózy nicméně mohou být detekovány pomocí neinvazivních technik, jako měření intimo-mediální tloušťky v karotických tepnách (IMT CCA) (*Ali et al. 2006*) a měření indexu kotník-paže (ABI = ankle-brachial index) (*Papamichael et al. 2000, Resnick et al. 2004*). Nízká hodnota ABI indexu je prokazatelně asociována se zvýšeným rizikem srdečně-cévních onemocnění v obecné populaci (*Kojima et al. 2014*). Přítomnost aterosklerotických změn v jednom řečišti přitom predikuje výskyt aterosklerotických změn v ostatních řečištích, včetně koronárního (*Beckman et al. 2002*).

Měření IMT CCA se zdá být k detekci preklinických aterosklerotických změn excelentní metodou, neboť je zcela neinvazivní, nenese sebou žádné riziko a výsledek je dobře reprodukovatelný; umožňuje rovněž velmi dobrou detekci přítomných aterosklerotických plátů a to v kterémkoliv věku (*Cobble & Bale 2010*). Hodnota IMT CCA se zdá být významným prediktivním markerem generalizované aterosklerózy, neboť dobře koreluje s výskytem koronární nemoci a dovoluje nám tak usuzovat na zvýšené riziko srdečně-cévních onemocnění u dospělých (*Lorenz et al. 2006*). Měření IMT CCA je již rovněž doporučeno společností American Heart Association jako neinvazivní postup k detekci preklinické aterosklerózy (*Greenland et al. 2000*).

Co se týče literárních dat o rizikových faktorech aterosklerózy u diabetických pacientů, u diabetiků 2. typu má hyperglykémie zásadní význam; velké průřezové a longitudinální studie prokázaly, že parametry metabolické kompenzace, jako například hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) a indexy glykovaného albuminu ke glykovanému hemoglobinu byly hlavním faktorem progresu aterosklerózy u diabetiků 2. typu (*Kim HM et al. 2012, Moon et al. 2012, Song et al. 2012*).

Zatímco u pacientů s diabetem 2. typu je mechanismus vzniku aterosklerózy a srdečně-cévních onemocnění dobře popsán, zdá se, že asociace diabetu 1. typu a srdečně cévních onemocnění jsou mnohem komplexnější.

V naší studii jsme analyzovali rozdíly determinant, rizikových faktorů preklinické aterosklerózy u diabetiček 1. a 2. typu. Studovali jsme rozdíly v tradičních rizikových faktorech aterosklerózy, jako jsou hypertenze, dyslipidémie, kouření, úroveň metabolické kompenzace a obezita, ale také rozdíly v některých nových rizikových faktorech, jako je například hladina vitamínu D nebo lipoprotein Lp(a).

Zjistili jsme rozdíly v rizikových faktorech aterosklerózy v karotickém a femorálním řečišti mezi diabetičkami 1. a 2. typu. Přítomnost preklinické aterosklerózy u diabetiček 1. typu byla asociována s faktory, odrážejícími přítomnost obezity a obsahu tukové tkáně, zatímco u pacientek s diabetem 2. typu hrály nejdůležitější roli parametry hodnotící glukózový a lipidový metabolismus. Naše skupina diabetiček 1. typu byla výrazně mladší, ale s výrazně delším trváním diabetu než skupina diabetiček 2. typu. Úroveň metabolické kompenzace byla přitom zcela shodná a nepříliš dobrá v obou skupinách, přesto jsme zaznamenali významný efekt metabolické kompenzace na rozvoj preklinické aterosklerózy jen u diabetiček 2. typu. Efekt diabetu na rozvoj aterosklerózy u diabetiček 1. typu je pravděpodobně zahrnut v délce trvání choroby a pravděpodobně dlouhodobá expozice diabetickému prostředí a "kumulativní" expozice hyperglykémii hraje důležitější roli než aktuální hodnota HbA_{1c}, který odráží průměrné hodnoty glykémie v posledních 3 měsících před vyšetřením.

Samozřejmě jsme našli i asociaci s "tradičními" rizikovými faktory aterosklerózy, jako je věk, trvání diabetu, hypertenze a dyslipidémie, a to u obou typů diabetu.

Rozdíl v rizikových faktorech aterosklerózy mezi diabetičkami 1. a 2. typu nás zaujal. Hledali jsme v literatuře a našli obdobná pozorování. *Pinto et al. (Pinto et al. 2014)* porovnávali 81 jinak zdravých mladých pacientů s diabetem 1. typu (trvání diabetu 9.8 ± 4.8 let) a 35 věkově srovnatelných

zdravých mladých dospělých (průměrný věk 19.5 ± 4.0 let). Větší hodnota IMT CCA byla pozitivně asociována s mužským pohlavím, hmotností a diabetem 1. typu, přitom právě hmotnost byla nejdůležitějším parametrem zesílení IMT CCA v obou skupinách, u diabetiků 1. typu i u zdravých jedinců. Jako jediný z lipidových parametrů se v tomto případě uplatnila hodnota HDL cholesterolu, jehož nízká hodnota hrála roli ve zvyšující se hodnotě IMT CCA u pacientů s diabetem 1. typu. Tato studie zahrnovala ale malý počet pacientů velmi mladého věku, navíc kuřáci, pacienti užívající statiny a diabetici špatně metabolicky kompenzovaní ($HbA_{1c} > 9.0\%$ podle DCCT) byli ze studie vyřazeni. V naší studii jsme ponechali pacienty dobře i špatně kompenzované a 11.3% diabetiček 1. typu bylo léčeno statiny (a pacienti léčení statiny mohou vykazovat nižší hodnoty IMT CCA, než by měli bez této léčby), takže po vyloučení těchto pacientek bychom mohli mít výsledky ještě mnohem důraznější.

Faienza et al. (Faienza et al. 2013) zařadil do studie 71 mladých osob (průměrného věku 12.86 ± 2.38 let), 24 z nich bylo obézních a 26 mělo diabetes 1. typu, 21 osob bylo zcela zdravých. Všichni byli podrobeni antropometrickému vyšetření, měření systolického a diastolického krevního tlaku a laboratornímu vyšetření. Obézní osoby a diabetici 1. typu vykazovali významně silnější IMT CCA, dokonce u obézních byly hodnoty IMT CCA vyšší než u dětí s diabetem 1. typu. V této studii rovněž nebyl nalezen vztah mezi hodnotou IMT CCA a úrovní metabolické kompenzace, hodnocené jako HbA_{1c} v čase vyšetření.

Kim W et al. (Kim W et al. 2014) publikovali obdobné pozorování - metabolická kompenzace nebyla ve vztahu k hodnotě IMT CCA u diabetiků 1. typu, zatímco u diabetiků 2. typu vztah byl přítomen.

Ve studii SEARCH CVD (*Urbina et al. 2013*) byli vyšetřeni adolescenti a mladí dospělí (průměrného věku 18.8 ± 3.3 let). Diabetici 1. typu (402) byli porovnáváni s věkově odpovídajícími zdravými kontrolami (206 účastníků). Diabetici 1. typu měli silnější IMT CCA a to dokonce i po adjustaci na demografické a kardiovaskulární rizikové faktory. Hlavními determinantami zesílení IMT CCA byly věk, pohlaví, obezita a systolický krevní tlak.

Rathsman et al. (Rathsman et al. 2012) se ve své studii zaměřili na hodnocení IMT CCA u adolescentů a mladých dospělých s diabetem 1. typu (20 pacientů ve věku 14-20 let) bez klinických známek metabolického syndromu a porovnali je se zdravými kontrolami. Tloušťka IMT CCA byla větší u diabetiků a byla inverzně asociována s inzulinovou senzitivitou (měřenou pomocí hyperinzulinemického euglykemického clampu) a pozitivně asociována s obvodem pasu (což odráží úroveň inzulinové rezistence). Nebyl nalezen vztah s BMI, hladinou triglyceridů, HDL-cholesterolu ani s úrovní metabolické kompenzace, vyjádřenou jako hladina HbA_{1c} .

Obezita je velmi dobře etablovaným rizikovým faktorem rozvoje aterosklerózy, i když vlastní mechanismus není znám. V posledních letech narůstají poznatky, že akumulace abdominální tukové tkáně vede k závažným metabolickým abnormalitám a je asociována se zvýšeným rizikem srdečně-cévních onemocnění (*Nissen et al. 2008*). Tuková tkáň je nyní považována za nezávislý a velmi aktivní endokrinní orgán. Různé adipokiny, jako např. leptin, tumor necrosis factor- α (TNF- α), resistin

a adiponektin hrají důležitou úlohu v regulaci tukového metabolismu, energetické homeostázy a citlivosti na inzulín.

Adiponektin je hormon produkovaný adipocyty a ovlivňuje citlivost k inzulinu v játrech, má protizánětlivý a protektivní efekt vůči ateroskleróze. Ve studiích byly potvrzeny negativní asociace mezi adiponektinem a inzulinovou rezistencí a hladinou LDL cholesterolu (*Yamamoto et al. 2004*).

Nezávisle na efektu na glykémii a tukový metabolismus se zdá, že některé z adipokinů jsou přímou spojnici mezi obezitou a aterosklerózou z důvodu jejich ovlivnění funkce endoteliálních buněk, hladkých svalových buněk cévní stěny a makrofágů v cévní stěně (*Yoo & Choi 2014*). Snížené hladiny adiponektinu a zvýšené hladiny prozánětlivých cytokinů byly přitom pozorovány již u obézních dětí a mladistvých v porovnání s neobézními vrstevníky (*Byun et al. 2014*).

Mechanismus urychlení aterosklerózy, pozorovaný u pacientů s diabetem 2. typu, související se stavy doprovázenými inzulinovou rezistencí, jako jsou právě diabetes 2. typu a obezita, se stále zkoumá, ale je možné, že podkladem je snížení biologické dostupnosti oxidu dusnatého (NO) jako výraz endoteliální dysfunkce a zvýšení množství reaktivních forem kyslíku (ROS) jako nejdůležitějších mechanismů, vedoucích k aterogenezi (*Du et al. 2013*).

V analýze "novějších" rizikových faktorů aterosklerózy jsme se zaměřili na hladinu lipoproteinu Lp(a) a hladinu vitamínu D.

Lipoprotein Lp(a) je důsledkem vazby LDL cholesterolu s apoproteinem (a) a jeho hladina je geneticky determinovaná, tudíž je relativně konstantní v průběhu života. Dle literárních dat jeho zvýšená hladina bývá hodnocena jako nezávislý rizikový faktor pro rozvoj aterosklerózy, ale i mikrovaskulárních komplikací diabetu, jako je diabetická retinopatie a nefropatie, ale především ve vyšších věkových kategoriích (*Toro et al. 2015*). V naší studii jsme našli jen hraničně významnou asociaci s indexem kotník-paže (ABI) u pacientek s diabetem 1. typu, v dalších parametrech a u diabetu 2. typu jsme žádnou korelaci nezjistili.

Nenalezli jsme žádnou korelaci mezi známkami preklinické aterosklerózy a hladinou vitamínu D v obou skupinách diabetiček. Obdobné výsledky pozorování publikovali u diabetiků 1. typu *Sachs et al* (*Sachs et al. 2013*).

Z tradičních rizikových faktorů aterosklerózy jsme u obou typů diabetu našli asociace s přítomností hypertenze (i jejích aktuálních ukazatelů, jako systolický krevní tlak a tlaková amplituda) a dyslipidémie (včetně anamnézy její léčby). Překvapivě v naší populaci diabetiček 1. a 2. typu nehrálo roli kuřáctví. Postmenopauzální stav vykazoval významnou asociaci se známkami preklinické aterosklerózy u obou typů diabetu, podobně jako věk pacientek, nenalezli jsme rozdíly mezi oběma populacemi diabetiček.

Naše výsledky ukazují, že poměrně běžně přítomným rizikovým faktorem u pacientek s diabetem 1. typu může být nadbytek tukové tkáně s rizikem produkce adipokinů, které mohou ovlivňovat endotel a vést k urychlení aterosklerotického procesu. V naší studii mělo 36% diabetiček 1. typu BMI nad normu, tj. nad 25 kg/m²!, 38% mělo obvod pasu nad 80 cm, 24% mělo tělesný obsah

tuku nad 30%, což je hranice obezity, ale dokonce 51% mělo tělesný obsah tuku nad 25%, což je horní hranice normy (*Pasco et al. 2014*). Dle literárních údajů kolísá výskyt obezity u diabetiků 1. typu v závislosti na věku od 13 – 33% (*Minges et al. 2013*). Z literatury je navíc známo, že zvýšená lipogeneza a akumulace tukové tkáně může být způsobena neadekvátně vysokou dávkou exogenně podávaného inzulínu (*Nansel et al. 2013*), k čemuž vede snížení citlivosti inzulínu při nedobré metabolické kompenzaci a glukózové toxicitě (*Balkau et al. 1998*). Na druhou stranu má inzulín vazodilatační efekt a rovněž suprimuje produkci 3 významných pro-zánětlivých mediátorů v endotelu: intercelulárních adhezních molekul ICAM-1, expresi monocytového chemoatraktantového proteinu MCP-1 a produkci nukleárního faktoru NFκB. Výsledek tedy může být protizánětlivý (*Sun et al. 2014*). Souvislost s vyšší exogenně podávanou dávkou inzulínu jsme v naší studii nezjistili.

Obvod pasu velmi dobře odráží přítomnost abdominální obezity a tudíž i úroveň inzulínové rezistence, což může hrát roli v rozvoji aterosklerózy i u relativně mladých a štíhlých diabetiček 1. typu. O inzulínové rezistenci, která není vysvětlitelná jen glukózovou toxicitou, a „metabolickým syndromu“ u diabetiků 1. typu je možné v literatuře nalézt zmínky (*Bergman et al. 2012, Ferreira-Hermosillo et al. 2014, Abd El Dayem et al. 2012*). V recentně publikovaných studiích je dokumentována i souvislost inzulínové rezistence a rozvoje mikrovaskulárních komplikací diabetu (*Girgis et al. 2012, Pop et al. 2015*) i makrovaskulárních komplikací (*Rodrigues et al. 2010*). Dle literárních údajů mají diabetici 1. typu tendenci za stejných podmínek přibrat na váze snadněji než vrstevníci bez diabetu, což je opět vysvětlováno aplikací exogenního inzulínu a „dojídáním“ nízkých hladin glukózy (*Szadkowska et al. 2015*).

Inzulínová rezistence u diabetiků 1. typu je pozorována i při absenci obezity a metabolického syndromu, a to především jako následek zvýšené lipolýzy se zvýšením hladiny cirkulujících volných mastných kyselin (*Perseghin et al. 2005*). Pro pacienty s diabetem 1. typu je typická periferní hyperinzulinémie při subkutánní aplikaci inzulínu, která vede k down-regulaci inzulínových receptorů a glukózových transportérů GLUT-4, což snižuje citlivost tkání k inzulínu (*Kahn et al. 1992*). Vysoké hladiny cirkulujícího inzulínu mohou způsobit další abnormality - mohou vést k retenci natria a hypertrofii hladkého svalstva cév a doprovázející inzulínová rezistence může vést ke snížení inzulínem mediované vazodilatace a být příčinou vzniku hypertenze (*Baron 1993*).

V naší studii diabetičky 1. typu, které dle parametru eGDR můžeme označit jako inzulínorezistentní, měly výrazně větší intimo-mediální tloušťku na společné karotické i společné femorální tepně. 91% z nich mělo hypertenzi. Zdá se, že právě inzulínová rezistence je tím faktorem, který akceleruje vliv kumulativní expozice hyperglykémii a významně zhoršuje osud pacientů s diabetem 1. typu. V literatuře bývá koincidence diabetu 1. typu a inzulínové rezistence označována jako "double diabetes". Svou roli samozřejmě hrají genetické faktory a faktory vyplývající ze životního stylu, které mohou být v populaci diabetiků 1. typu přítomné ve stejné frekvenci jako u diabetiků 2. typu. Navíc přírůstek na váze a léčba exogenním inzulínem nefyziologickou cestou podávání, do podkožní tkáně, a u mnohých pacientů i nepřiměřeně velká dávka inzulínu, mohou

u pacientů s diabetem 1 typu indukovat rozvoj inzulinové rezistence (Cleland et al. 2013). Zdá se přitom, že inzulinová rezistence u diabetiků 1. typu predikuje manifestaci předčasné aterosklerózy lépe než parametry metabolické kompenzace (Schauer et al. 2011).

Limitem naší studie je průřezový charakter a zaměření jen na ženy definovaného věkového rozmezí. Na druhou stranu se jednalo o studii, provedenou v jednom centru, jedním vyšetřujícím (PP) s prokázanou akceptovatelnou variabilitou měření. Vyšetření bylo provedeno shodným protokolem na relativně vysokém počtu pacientů. Literární údaje vycházejí mnohdy z mnohem menších studií, u diabetiků 1. typu byli většinou vyšetřeni jen adolescenti či mladí dospělí. Pokud je nám známo, v dostupné literatuře jsme nenalezli porovnání rizikových faktorů aterosklerózy a stanovení rozdílů mezi skupinami diabetiků 1. a 2. typu, zahrnující navíc relativně velkou skupinu diabetiků 1. typu středního věku.

Na základě těchto výsledků se zdá, že v prevenci aterosklerózy u pacientů s diabetem je velmi důležité implementovat do vědomí lékařů, o této pacienty pečující:

- provádět pravidelný screening preklinické aterosklerózy u diabetiků 1. a 2. typu
- jako optimální se jeví screening pomocí měření IMT CCA, které zahrnuje i detekci aterosklerotických plátů v karotickém řečišti
- u pacientů s diabetem 1. typu se nezaměřovat jen na hodnocení glukózového a lipidového metabolismu a hodnocení systolického a diastolického krevního tlaku, tak jak je zvykem, ale ve zvýšené míře dbát na dosažení normální hmotnosti, normálního obvodu pasu a normálního obsahu tukové tkáně v těle, s čímž souvisí i důraz na dodržení přiměřené dávky exogenně aplikovaného inzulinu, vztaženého k hmotnosti, což bývá v praxi velmi často opomíjeno
- při známkách rozvoje inzulinové rezistence, zejména s rostoucím věkem a délkou trváním nemoci, se snažit přimět pacienty zvýšeně k dodržování zdravé životosprávy a zvýšení pohybové aktivity, čímž bychom mohli výrazně zlepšit jejich prognózu.

9. Závěry:

1/ Determinanty mikrovaskulárních komplikací se mírně liší u diabetiček 1. a 2. typu a liší se i pro jednotlivé typy mikrovaskulárních komplikací. Souvisí především s délkou trvání diabetu, s parametry metabolické kompenzace, hypertenze a výskytu dalších typů mikrovaskulárních komplikací.

- Rizikovým faktorem pro vznik **retinopatie** je u obou typů diabetu úroveň metabolické kompenzace, délka trvání diabetu a přítomnost dalších mikrovaskulárních komplikací diabetu (neuropatie a syndromu diabetické nohy), u diabetiček 1. typu hraje roli i index kotník-paže a přítomnost nefropatie, u diabetiček 2. typu hodnota krevního tlaku.

- V případě **nefropatie** hrají u obou typů diabetu roli přítomnost dalších komplikací diabetu (neuropatie a syndromu diabetické nohy), úroveň metabolické kompenzace HbA_{1c} a intimomediální tloušťka IMT CFA, u diabetiček 1. typu je riziková přítomnost hypertenze a retinopatie, u diabetiček 2. typu věk, systolický krevní tlak a tlaková amplituda.

- Rizikovými faktory diabetické **neuropatie** pro oba typy diabetu jsou doba trvání diabetu, hypertenze, parametr preklinické aterosklerózy (IMT CFA a CCA) a přítomnost ostatních mikrovaskulárních komplikací, u diabetu 2. typu hraje roli ale i úroveň metabolické kompenzace, hladina vitamínu D a parametry lipidového spektra.

2/ Determinanty makrovaskulárních komplikací se významně liší u diabetiček 1. a 2. typu.

- Rizikovými faktory aterosklerózy jsou u obou typů diabetu hypertenze (včetně systolického tlaku a tlakové amplitudy), dyslipidémie, anamnéza předchozí kardiovaskulární příhody, postmenopauzální stav a přítomnost neuropatie, u diabetiček 2. typu hraje významnou roli metabolická kompenzace (glykémie nalačno a HbA_{1c}), parametry lipidového spektra (především vysoká hladina triglyceridů, nízká hladina HDL cholesterolu, aterogenní index plazmy) a albuminurie. U diabetiček 1. typu v rozvoji kardiovaskulárních komplikací hrají významnou roli především parametry zahrnující nadbytek tukové tkáně v těle (obvod pasu, BMI a obsah tuku v %) a známky inzulinové rezistence.

3/ Gen pro connexin 37 je asociován s preklinickou aterosklerózou u diabetiček 1. a 2. typu a u žen z obecné populace, mající rizikový obvod pasu jako výraz inzulínové rezistence. Nositelky genotypu CC měly ze všech skupin nejnižší hodnoty indexu kotník-paže (ABI). Tato asociace byla na hranici statistické významnosti u diabetiček 2. typu a u obézních žen z obecné populace, ale je velmi silná u diabetiček 1. typu. Tento nález zdůrazňuje roli hyperglykémie jako významného modifikátoru efektu genu pro Cx37 v patogenezi kardiovaskulárních onemocnění především u diabetu 1. typu. Dále je dle našich dat gen pro connexin 37 významným modulujícím faktorem změny systolického krevního tlaku u pacientek s diabetem 1. typu již v poměrně krátkém časovém období 2 let.

Výsledky potvrdily obě stanovené hypotézy.

10. Seznam použitých zkratek

ABI = ankle-brachial index
ACEI = inhibitor angiotenzinkonvertázy
AGE = advanced glycation end-products (pokročilé/pozdní produkty glykace)
AIP = aterogenní index plazmy
ALP = alkalická fosfatáza
ALT = alaninalaninaminotransferáza
AP-1 = aktivátorový protein 1
ARB = blokátor receptoru pro angiotenzin
AST = aspartátaminotransferáza
bFGF = bazický fibroblastový růstový faktor
BMI = body mass index
CCA = common carotid artery
CFA = common femoral artery
CMP = cévní mozková příhoda
CRP = C-reaktivní protein
Cx37 = connexin 37
DAG = diacylglycerol
DCCT = Diabetes Control and Complication Trial
DHAP = dihydroxyacetonfosfát
DM1 = diabetes mellitus 1. typu
DM2 = diabetes mellitus 2. typu
DME = diabetický makulární edém
EDTA= kyselina ethylendiamintetraoctová
eNOS = endoteliální syntáza oxidu dusnatého
eGDR = whole-body estimated glucose disposal rate
GAPDH = glycerol-3-fosfát dehydrogenáza
GFAT = glutamin-fruktózo-6-fosfát-amidotransferáza
GLUT = glukózový transportér
GM-CSF = kolonie stimulující faktor
GMT = gamaglutamyltransferáza
HDL-cholesterol = high density lipoprotein cholesterol
HbA_{1c} = glykovaný hemoglobin
HDL-cholesterol = high density lipoprotein cholesterol
HOMA-IR = homeostatic model assessment
ICA = internal carotid artery
ICAM-1 = intracelulární adhezní molekula 1
ICH DK = ischemická choroba dolních končetin
ICHS = ischemická choroba srdeční
IDF = International Diabetes Federation
IFCC = International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IGF-1 = insulin-like growth factor 1
IM = infarkt myokardu
IMT = intima-media thickness
IMT CCA = intimo-mediální tloušťka společné karotické tepny
IMT CFA = intimo-mediální tloušťka společné femorální tepny
iNOS = indukovatelná forma syntázy oxid dusnatého
IRMA = intraretinální mikrovaskulární abnormality
IWGDF = International Working Group of the Diabetic Foot Consensus Guidelines
LDL-cholesterol = low density lipoprotein cholesterol
LTA = lymfotoxin alfa
NK-κB = nukleární faktor kappa B
MAP-kinázy = mitogenem aktivované proteinkinázy

MMPs = matrix metaloproteinázy

MRP = produkty Maillardovy reakce

NAD(P)H/NAD(P) = nikotinamidadeninukleotid(fosfát), H=redukováná forma

Na⁺/K⁺ ATPáza = sodíko-draslíková adenosintrifosfatáza

NO = oxid dusnatý

PAI-1 = inhibitor plasminogenového aktivátoru 1

PARP-1 = poly-adenosindifosfát-ribózo-polymeráza

PDGF = platelet-derived growth factor

PEDF = pigment epithelium-derived growth factor = růstový faktor odvozený z pigmentového epitelu

PGE₂ = prostaglandin E₂

PKC = proteinkináza C

RAGE = receptor pro AGE

ROS = reaktivní formy kyslíku

Sp1 = transkripční faktor Sp1

TBI = toe-brachial index

TG = triglyceridy

TGF-β = transformující růstový faktor β

TGF-b = bazický transformující růstový faktor

TIA = tranzitorní ischemická ataka

TNF α, β = tumor necrosis faktor alfa, beta

TSH = thyreoideu stimulující hormon

Ualb/Ukrea ratio = poměr albuminu a kreatininu v moči

UDP-GlcNAc = uridindifosfát-glukózo-N-acetylglukosamin

ÚZIS = Ústav zdravotnických informací a statistiky

VCAM-1 = vascular cell adhesion molecule 1

VEGF = vascular endothelial growth factor (cévní endotelový růstový faktor)

VLDL = very low density lipoprotein

VMK = volné mastné kyseliny

WHR = waist-to-hip ratio, poměr pas-boky

11. Použitá literatura:

1. Abd El Dayem SM, Battah AA. Hypertension in type 1 diabetic patients-the influence of body composition and body mass index: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012; 12: 60-4
2. ADA: American diabetes association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003, 26, 3333-3341
3. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR & Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28, 1225–1236
4. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059–1062
5. Ali YS, Rembold KE, Weaver B et al. Prediction of major adverse cardiovascular events by age-normalized carotid intimal medial thickness. *Atherosclerosis*. 2006; 187(1): 186-90, 2006
6. Alonso N, Traveset A, Rubinat E et al. Type 2 diabetes-associated carotid plaque burden is increased in patients with retinopathy compared to those without retinopathy. *Cardiovascular Diabetology* 2015; 14:33
7. Alpert E, Gruzman A, Riahi Y et al. Delayed autoregulation of glucose transport in vascular endothelial cells. *Diabetologia* 2005; 48(4):752-755
8. Antonetti D, Lieth E, Barber A et al. Molecular mechanisms of vascular permeability in diabetic retinopathy. *Sem Ophthalmol* 1999; 14: 240–248
9. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1731–1737
10. Avelaira C, Lin C, Abcouwer S et al.: TNF-alpha signals through PKCzeta/NF-kappaB to alter the tight junction complex and increase retinal endothelial cell permeability. *Diabetes* 2010; 59: 2872–82
11. Avramoglu KR, Laplante MA, Le Quang K et al. The genetic and metabolic determinants of cardiovascular complications in type 2 diabetes: recent insights from animal models and clinical investigations. *Can J Diabetes*. 2013 Oct;37(5):351-8
12. Balkau B, Tichet J, Caces E et al. Insulin dose and cardiovascular risk factors in type 1 diabetic children and adolescents. *Diab Metabolism* 1998; 24: 143-150
13. Baron AD. Cardiovascular actions of insulin in humans. Implications for insulin sensitivity and vascular tone. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1993; 7: 961-987
14. Barrett-Connor E, Cohn BA, Wingard DL, et al. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? *JAMA* 1991;265:627-631
15. Bays H. Central obesity as a clinical marker of adiposopathy; increased visceral adiposity as a surrogate marker for global fat dysfunction. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014 Oct;21(5):345-51
16. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 2002; 287: 2570–81
17. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB et al. Ascorbate restores endothelium-dependent vasodilation impaired by acute hyperglycemia in humans. *Circulation*. 2001; 103:1618 –1623
18. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 2002; 287: 2570–81
18. Belicová M. Diabetes mellitus a srdce. In Mokáň M. a kol. Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Martin: Vydavateľstvo P+M: 2008, s. 649-665

19. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W et al: Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-1656
20. Bergman BC, Howard D, Schauer IE, et al. Features of Hepatic and Skeletal Muscle Insulin Resistance Unique to Type 1 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(5):1663-1672
21. Bierhans A, Schiehofer S, Schwaninger M et al. Diabetes-associated sustained activation of the transcription factor nuclear factor-kappaB. *Diabetes* 2001; 50: 2792 – 2808
22. Bluher M. The distinction of metabolically ‘healthy’ from ‘unhealthy’ obese individuals. *Curr Opin Lipidol* 2010 21:38–43
23. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV: Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; 368:29–36
24. Borén J, Taskinen MR, Olofsson SO & Levin M. Ectopic lipid storage and insulin resistance: a harmful relationship. *J. Int. Med.* 2013; 274, 25–40
25. Bornfeldt KE & Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. *Cell Metab.* 2011; 14, 575–585
26. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC et al. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care*, 2004, 27: 1458-1486
27. Bowden DW. Genetics of diabetes complications. *Curr Diab Rep* 2002; 2: 191–200
28. Brisset A. C., Isakson B. E., Kwak B. R. Connexins in vascular physiology and pathology. *Antioxid. Redox. Signal.* 2009 :11,2: 267–282
29. Broulíková A., Krupičková Z. Ischemická choroba dolních končetin. In Škrha J. a kol. Diabetologie. Praha: Galen, 2009, s. 230-241
30. Brown JB, Pedula KI, Summers KH. Diabetic retinopathy. Contemporary prevalence in a well-controlled population. *Diabetes Care* 2003; 26(9): 2637–2642
31. Brownlee M. Negative consequences of glycation. *Metabolism* 2000; 49: 9-13
32. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005, 54(6), p. 1615-1625
33. Byun SH, Kwon EB, Kim SY. The relationship between serum adiponectin and inflammatory cytokines in obese Korean juveniles. *Korean Journal of Pediatrics*. 2014;57(12):533-537
34. Callaghan BC, Hur J, Feldman EL. Diabetic Neuropathy: One disease or two? *Current opinion in neurology*. 2012;25(5):536-541
35. Camhi SM, Bray GA, Bouchard C et tal. The relationship of waist circumference and BMI to visceral, subcutaneous, and total body fat: sex and race differences. *Obesity* 2011; 19:402–8
36. Ceriello A, Esposito K, La Sala L et al. The protective effect of the Mediterranean diet on endothelial resistance to GLP-1 in type 2 diabetes: a preliminary report. *Cardiovascular Diabetology*. 2014;13:140
37. Chábová V. Patofyziologie diabetické nefropatie. *Čas.lék.čes.*1999; 138, 13: 392 - 395
38. Chantelau E: Evidence that upregulation of serum IGF-1 concentration causes acceleration of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:725–730
39. Charvát J. Ischemická choroba srdeční u nemocných s diabetes mellitus 1. typu. *Kardiolog Rev Int Med* 2014; 16(2): 131–133

40. Chaturvedi N, Sjoelie AK, Porta M et al. Markers of insulin resistance are strong risk factors for retinopathy incidence in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 284-289
41. Chen HH, Almontashiri NA, Antoine D, Stewart AF. Functional genomics of the 9p21.3 locus for atherosclerosis: clarity or confusion? *Curr Cardiol Rep.* 2014 Jul;16(7):502
42. Chowdhury TA, Escudier V. Poor glycaemic control caused by insulin induced lipohypertrophy. *BMJ : British Medical Journal.* 2003;327(7411):383-384
43. Clark RJ, McDonough PM, Swanson E et al: Diabetes and the accompanying hyperglycemia impairs cardiomyocyte calcium cycling through increased nuclear O-GlcNAcylation. *J Biol Chem* 2003; 278:44230–44237
44. Clegg DJ. Minireview: the year in review of estrogen regulation of metabolism. *Mol Endocrinol*; 2012: 26:1957–60
45. Cleland SJ, Fisher BM, Colhoun HM *et al.* Insulin resistance in type 1 diabetes: what is ‘double diabetes’ and what are the risks? *Diabetologia* 2013; 56, 1462–1470
46. Cobble M, Bale B: Carotid intima-media thickness: knowledge and application to everyday practice. *Postgrad Med* 2010; 122: 10-18
47. Cusick M, Chev EY, Chan CC et al. III. Histopathology and regression of retinal hard exudates in diabetic retinopathy after reduction of serum lipid levels. *Ophthalmology* 2003; 110(11): 2126–2133
48. Dabelea D, Kinney G, Snell-Bergeon JK et al. Effect of type 1 diabetes on the gender difference in coronary artery calcification: a role for insulin resistance? The Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI) Study. *Diabetes.* 2003;52:2833–2839
49. Dailey G, Wang E: A review of cardiovascular outcomes in the treatment of people with type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2014; 5: 385 - 402
50. DCCT: The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol.*1995; 75:894 –903
51. Delpierre G, Collard F, Fortpied J et al. Fructosamine-3kinase is involved in an intracellular deglycation pathway in human erythrocytes. *Biochem. J.* 2002; 365: 801 - 808
52. Derouette J P, Wong C, Burnier L et al. Molecular role of Cx37 in advanced atherosclerosis: a micro-array study. *Atherosclerosis* 2009; 206 (1) 69–76
53. Dhein S. Cardiovascular Gap Junctions (Advances in Cardiology). S Karger AG, May 2006, ISBN-10: 3805580770
54. Diabetes Drafting Group. Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetic patients from 14 centres. The World Health Organisation Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia.*1998; 28 Suppl:615-40
55. Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apob-lipoprotein-depleted plasma (FER_{HDL}). *Clin Biochem* 2001; 34(7):583-8
56. Dobiášová M, Frohlich J, Šedová M et al. Cholesterol esterification and atherogenic index of plasma correlate with lipoprotein size and findings on coronary angiography. *Journal of Lipid Research.* 2011;52(3):566-571
57. Dresslerová I, Vojáček J. Diabetes mellitus a ischemická choroba srdeční. *Vnitřní Lék.* 2010, 56, s. 301-306

58. Du F, Virtue A, Wang H, Yang XF: Metabolomic analyses for atherosclerosis, diabetes, and obesity. *Biomark Res* 2013; 1(1):17
59. Du X, Edelstein D, Obici S *et al.* Insulin resistance reduces arterial prostacyclin synthase and eNOS activities by increasing endothelial fatty acid oxidation. *J. Clin. Invest.* 2006; 116, 1071–1080
60. Dubský M, Jirkovská A, Bém R *et al.* Risk factors for recurrence of diabetic foot ulcers: prospective follow-up analysis in the Eurodiale subgroup. *Int Wound J.* 2013 Oct;10(5):555-61
61. Ebrahimi-Mamaeghani M, Mohammadi S, Arefhosseini SR *et al.* Adiponectin as a potential biomarker of vascular disease. *Vascular Health and Risk Management* 2015;11, 55 - 70
62. Eckel N, Mühlenbruch K, Meidtnr K *et al.* Characterization of metabolically unhealthy normal-weight individuals: Risk factors and their associations with type 2 diabetes, *Metabolism* 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2015.03.009>, article in press
63. Eddy D, Schlessinger L, Kahn R *et al.* Relationship of insulin resistance and related metabolic variables to coronary artery disease: a mathematical analysis. *Diabetes Care* 2009; 32, 361–366
64. Ernes J. Léčba diabetického makulárního edému. *Vnitřní lékařství* 2013;59(3):194 - 200
65. Faienza MF, Acquafredda A, Tesse R *et al.*: Risk Factors for Subclinical Atherosclerosis in Diabetic and Obese Children. *Int J Med Sci.* 2013; 10(3):338-43
66. Federici M, Menghini R, Mauriello A: Insulin-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase is impaired by O-linked glycosylation modification of signaling proteins in human coronary endothelial cells. *Circulation* 2002; 106:466–472
67. Ferreira-Hermosillo A, Ramírez-Rentería C, Mendoza-Zubieta V *et al.* Utility of the waist-to-height ratio, waist circumference and body mass index in the screening of metabolic syndrome in adult patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2014;6:32
68. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL 3rd, Klein R: Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004; 27:2540–2553
69. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F *et al.*: Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes: results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989, 32:300–304
70. Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T *et al.* Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PLoS ONE* 2012; 7, e52036
71. Gayoso-Diz P, Otero-González A, Rodriguez-Alvarez MX *et al.*: Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2013; 16:13:47
72. Gaudreault N, Scriven DR, Moore ED: Characterisation of glucose transporters in the intact coronary artery endothelium in rats: GLUT-2 upregulated by long-term hyperglycaemia. *Diabetologia* 2004; 47(12):2081-2092
73. Ghorbani A, Shafiee-Nick R. Pathological consequences of C-peptide deficiency in insulin-dependent diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes.* 2015;6(1):145-150
74. Girgis CM, Scalley BD, Park KE. Utility of the estimated glucose disposal rate as a marker of microvascular complications in young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 Jun;96(3):e70-2
75. Gomes MB, Tannus LRM, de Mattos Matheus AS *et al.* Prevalence, Awareness, and Treatment of Hypertension in Patients with Type 1 Diabetes: A Nationwide Multicenter Study in Brazil. *Int J Hypertens.* 2013; 2013: 565263

76. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP et al.: Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000; 101(1):E16-22
77. Gupte AA, Pownall HJ, Hamilton DJ. Estrogen: An Emerging Regulator of Insulin Action and Mitochondrial Function. *J Diabetes Res.* 2015;2015:916585
78. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998; 339(4):229-34
79. Haffner SM. Insulin resistance, inflammation, and the prediabetic state. *Am J Cardiol.* 2003;92:18J–26J
80. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation.* 2000;101:975–980
81. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation.* 2002; 106:653– 658
82. Hebert LF Jr, Daniels MC, Zhou J et al. Overexpression of glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase in transgenic mice leads to insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 98:930 - 936
83. Herman HD, Friedman EA. Partial absorption of hard exudates in patients with diabetic end-stage renal disease and severe anemia after treatment with erythropoietin. *Retina* 1994; 14(1): 1–5
84. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D et al. Peripheral arterial disease detection, awareness and treatment in primary care. *JAMA* 2001, 286, 1317-1324
85. Holdt LM and Teupser D. From genotype to phenotype in human atherosclerosis - recent findings. *Curr Opin Lipidol* 2013, 24:410–418
86. Hopkins PN. Molecular biology of atherosclerosis. *Physiol Rev* 2013; 93: 1317–1542
87. Hou CJY, Tsai CH, Su CH et al. Diabetes Reduces Aortic Endothelial Gap Junctions in ApoE-deficient Mice: Simvastatin Exacerbates the Reduction. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry.* 2008;56(8):745-752
88. Hovind P, Tarnow I, Rossing K et al. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1258–1264
89. Hradec, V. Diabetes mellitus a ICHS. In Svačina, Š. a kol. Poruchy metabolismu a výživy. Praha: Galen, 2010, s. 188-189
90. Ichinose, K., Kawasaki, E., Eguchi, K. Recent advancement of understanding pathogenesis of type 1 diabetes and potential relevance to diabetic nephropathy. *Am. J. Nephrol.* 2007, 27(6), p. 554-564
91. Jelenik T, Roden M. How estrogens prevent from lipid-induced insulin resistance. *Endocrinology*; 2013: 154:989–92
92. Johnson AMF & Olefsky JM. The origins and drivers of insulin resistance. *Cell* 2013; 152, 673–684
93. Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S et al. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care* 2004; 27, 2898–2904
94. Juutilainen A., Lehto S., Rönnemaa T et al. Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects. *Diabetes Care* 2008; 31, 714–719
95. Kahn BB, Rosen AS, Bak JF et al. Expression of glut1 and glut4 glucose transporters in skeletal muscle of humans with insulin-dependent diabetes mellitus: Regulatory effects of metabolic factors. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1101-1109

96. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976; 38: 46–51
97. Kaňková K. Molekulární patofyziologie pozdních komplikací při diabetes mellitus - hyperglykemií indukované změny. *Vnitřní lékařství* 2004; 50: 756 - 767
98. Karastergiou K, Smith SR, Greenberg AS, Fried SK. Sex differences in human adipose tissues—the biology of pear shape. *Biol Sex Differ* 2012 3:13
99. Kim JA, Chun EJ, Lee MS et al. Relationship between amount of cigarette smoking and coronary atherosclerosis on coronary CTA in asymptomatic individuals. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013; 29: 21–28
100. Kim W, Kim KJ, Lee BW et al.: The glycated albumin to glycated hemoglobin ratio might not be associated with carotid atherosclerosis in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab J*. 2014; 38(6):456-63
101. Knights AJ, Funnell AP, Pearson RC, Crossley M, Bell-Anderson KS. Adipokines and insulin action: A sensitive issue. *Adipocyte*. 2014;3(2):88-96
102. Knott HM, Brown BE, Davies MJ et al. Glycation and glycooxidation of low-density lipoproteins by glucose and low-molecular mass aldehydes. Formation of modified and oxidized particles. *Eur.J.Biochem*. 2003; 270: 3572-3582
103. Kojima I, Ninomiya T, Hata J et al.: A low ankle brachial index is associated with an increased risk of cardiovascular disease: The Hisayama study. *J Atheroscler Thromb*. 2014; 21(9):966-73
104. Kolář P. Patofyziologie diabetické retinopatie. *Vnitř Lék* 2013; 59(3): 173– 176
105. Kotas R, Ambler Z. Patofyziologie diabetické neuropatie. *Neurol. praxi* 2012; 13(Suppl. E): 7–11
106. Koya D, King GC. Protein kinase C activation and the development of diabetic complication. *Diabetes* 1998; 47: 859 - 866
107. Krishnan, S. Fields DA, Copeland KC et al. Sex differences in cardiovascular disease risk in adolescents with type 1 diabetes. *Gend. Med*. 2012; 9, 251–258
108. Kvapil M. Diabetes mellitus 2. typu a cévní mozkové příhody. In Svačina a kol. Cévní komplikace diabetu. Praha: *Galén*, 2005, s. 79-85
109. Kwak BR, Mulhaupt F, Veillard N et al. Altered pattern of vascular connexin expression in atherosclerotic plaques. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*–2002.–22, N 2.–P. 225–230
110. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999, 48, p.937-942
111. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23.000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003, 46(6), p. 760-765
112. Laing SP, Swerdlow AJ, Carpenter LM et al. Mortality from cerebrovascular disease in a cohort of 23 000 patients with insulin-treated diabetes. *Stroke* 2003, 34(2), p. 418-421
113. Leon B, Miller BV, Zalos G, et al. Weight Loss Programs May Have Beneficial or Adverse Effects on Fat Mass and Insulin Sensitivity in Overweight and Obese Black Women. *Journal of Racial and Ethnic Health Disparities*. 2014;1(3):140-147
114. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32(9):2045-51
115. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med*. 2000;247(3):349-58
116. Libby P, Schoenbeck U, Mach F, et al. Current concepts in cardiovascular pathology: the role of LDL cholesterol in plaque rupture and stabilization. *Am J Med*. 1998;104(2A):14S-18S

117. Libby P, Plutzky J. Diabetic macrovascular disease. The glucose paradox? *Circulation*. 2002;106:2760–2763
118. Li N, Fu J, Koonen DP et al. Are hypertriglyceridemia and low HDL causal factors in the development of insulin resistance? *Atherosclerosis*. 2014 Mar;233(1):130-8
119. Li S, Yun M, Fernandez C, et al. Cigarette Smoking Exacerbates the Adverse Effects of Age and Metabolic Syndrome on Subclinical Atherosclerosis: The Bogalusa Heart Study. Li Y, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(5):e96368
120. Lim S. Ectopic Fat Assessment Focusing on Cardiometabolic and Renal Risk. *Endocrinol Metab* 2014;29:1-4
121. Lim S, Meigs JB. Ectopic fat and cardiometabolic and vascular risk. *International Journal of Cardiology* 2013 (169) 166–176
122. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC et al. Scottish Diabetes Research Network epidemiology group; Scottish Renal Registry. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010. *JAMA*. 2015; 313(1):37-44
123. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H et al: Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006; 37(1):87-92
124. Mandarino NR, Júnior F das CM, Salgado JVL et al. Is Vitamin D Deficiency a New Risk Factor for Cardiovascular Disease? *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2015;9:40-49
125. Mann GE, Yudilevich DL, Sobrevia L: Regulation of amino acid and glucose transporters in endothelial and smooth muscle cells. *Physiol Rev* 2003; 83(1):183-252
126. Marinou K, Tousoulis D, Antonopoulos AS et al. Obesity and cardiovascular disease: From pathophysiology to risk stratification. *International Journal of Cardiology* 2010 (138) 3–8
127. Mays D, Streisand R, Walker LR et al. Cigarette smoking among adolescents with type 1 diabetes: strategies for behavioral prevention and intervention. *J. Diabetes Complications* 2012; 26, 148–153
128. Mazzone T, Chait A & Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet* 2008; 371, 1800–1809
129. McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, et al. Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2001;154:229-236
130. Morel S, Burnier L, Kwak BR. Connexins participate in the initiation and progression of atherosclerosis. *Semin. Immunopathol*. 2009.31, 1: 49–61
131. Mikeš P, Murín J. Liečba diabetika s ischemickou chorobou srdca. *Vnitřní. Lék*. 2009, 55, Suppl. 1, s. S97-S102
132. Minges KE, Whittemore R, Grey M. Overweight and Obesity in Youth With Type 1 Diabetes. *Annual review of nursing research*. 2013;31:47-69
133. Molnářová M. Diabetická retinopatia 1. *Forum Diab* 2012; 1(1): 17–23
134. Moon JH, Chae MK, Kim KJ et al.: Decreased endothelial progenitor cells and increased serum glycated albumin are independently correlated with plaque-forming carotid artery atherosclerosis in type 2 diabetes patients without documented ischemic disease. *Circ J* 2012; 76(9):2273-9
135. Müller N, Heller T, Freitag MH et al. Healthcare utilization of people with Type 2 diabetes in Germany: an analysis based on health insurance data. *Diabet Med*. 2015 Mar 17. doi: 10.1111/dme.12747. [Epub ahead of print]

136. Munger MA, Hawkins DW. Atherothrombosis: epidemiology, pathophysiology, and prevention. *J Am Pharm Assoc* 2004; 44(2 Suppl 1):S5-12
137. Muniyappa R, Montagnani M, Kon Koh K et al. Cardiovascular actions of insulin. *Endocrine Reviews* 2007; 28(5):463–491
138. Nansel TR, Lipsky LM, Iannotti RJ. Cross-sectional and longitudinal relationships of body mass index with glycemic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*. 2013;100(1):126-132
139. Natarajan R, Gerrity RG, Gu JL et al. Role of 12-lipoxygenase and oxidant stress in hyperglycaemia-induced acceleration of atherosclerosis in a diabetic pig model. *Diabetologia*. 2002; 45:125–133.
140. Natarajan R, Nadler JL. Lipid Inflammatory Mediators in Diabetic Vascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1542-1548
141. Nathan DM, Lachin J, Cleary P et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2003; 348:2294 –2303
142. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2643–2653
143. NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Obesity in Adults (US). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. The Evidence Report. *Obes Res*.1998; 6: Suppl 2:51S-209S
144. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K et al. STRADIVARIUS Investigators.: Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease: The Stradivarius randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299(13):1547-60
145. Oates PJ. Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy. *Int. Rev. Neurobiol*, 2002, 50, p. 325-392
146. Papamichael CM, Lekakis JP, Stamatelopoulos KS, et al.: Ankle-brachial index as a predictor of the extent of coronary atherosclerosis and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2000; 86(6):615-8, 2000
147. Pasco JA, Holloway KL, Dobbins AG. Body mass index and measures of body fat for defining obesity and underweight: a cross-sectional, population-based study. *BMC Obesity* 2014, 1:9
148. Pelikánová T, Válek J. Diabetická makroangiopatie. In Pelikánová, T. a kol. Praktická diabetologie. Praha: Maxdorf, 2010, s. 449-453
149. Peña AS, Couper JJ, Harrington J et al. Hypoglycemia, but Not Glucose Variability, Relates to Vascular Function in Children with Type 1 Diabetes. *DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS*, 2012; 14, 6: 457 - 462
150. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (version 2012). The Fifth Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33(13): 1635–1701
151. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F et al. Reduced intrahepatic fat content is associated with increased whole-body lipid oxidation in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 2615-2621
152. Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J Clin Biochem*. 2015 Jan;30(1):11-26
153. Pinto CS, Lana JM, Gabbay MA et al.: HDL cholesterol levels and weight are the main determinants of subclinical atherosclerosis in the young with type 1 diabetes and suitable glycaemic control. *Diab Vasc Dis Res*. 2014; 11(2):125-8

154. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*. 2008; 359:2105–20
155. Pitha J, Hubáček JA, Cífková R, et al. The association between subclinical atherosclerosis in carotid arteries and Connexin 37 gene polymorphism (1019C>T; Pro319Ser) in women. *Int Angiol* 2011;30(3):221-6
156. Piřhová P., Kvapil M. Syndrom diabetické nohy *Acta medicae* 2013, roč. 2, č. 7 (Vnitřní lékařství), s. 35-37. ISSN: 1805-398X
157. Pitocco D, Tesauro M, Alessandro R et al. Oxidative Stress in Diabetes: Implications for Vascular and Other Complications. *Int. J. Mol. Sci.* 2013, 14, 21525-21550
158. Pop A, Clenciu D, Anghel M et al. Insulin resistance is associated with all chronic complications in type 1 diabetes. *J Diabetes*. 2015 Mar 6. doi: 10.1111/1753-0407.12283. [Epub ahead of print]
159. Purnell JQ, Zinman B, Brunzell J D & DCCT/EDIC Research Group. The effect of excess weight gain with intensive diabetes mellitus treatment on cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) study. *Circulation* 2013; 127, 180–187
160. Rathsmann B, Rosfors S, Sjöholm A, Nyström T: Early signs of atherosclerosis are associated with insulin resistance in non-obese adolescent and young adults with type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11:145
161. Ramasamy R, Goldberg IJ. Aldose reductase and cardiovascular diseases, creating humanlike diabetic complications in an experimental model. *Circ Res*. 2010 May 14; 106(9): 1449–1458
162. Rask-Madsen C and Kahn RC. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 September ; 32(9): 2052–2059
163. Regnéll SE, Lernmark Å. The environment and the origins of islet autoimmunity and Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2013; 30(2):155-160
164. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM et al.: Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the strong heart study. *Circulation* 2004; 109(6):733-9
165. Retnakaran, R. & Zinman, B. Type 1 diabetes, hyperglycaemia, and the heart. *Lancet* 2008; 371, 1790–1799
166. Reynolds K, Liese A, Anderson A et al. Prevalence of Tobacco Use and Association between Cardiometabolic Risk Factors and Cigarette Smoking in Youth with Type 1 or Type 2 Diabetes Mellitus. *J Pediatr*. 2011 April ; 158(4): 594–601
167. Roca F, Grossin N, Chassagne P et al. Glycation: the angiogenic paradox in aging and age-related disorders and diseases. *Ageing Res Rev*. 2014 May;15:146-60
168. Rodrigues TC, Biavatti K, Almeida FK and Gross JL. Coronary artery calcification is associated with insulin resistance index in patients with type 1 diabetes. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2010; 43: 1084-1087
169. Rosvall M, Persson M, Ostling G et al. Risk factors for the progression of carotid intima-media thickness over a 16-year follow-up period: The Malmo Diet and Cancer Study. *Atherosclerosis* 2015; 239: 615-621
170. Ruiz J. Diabetes mellitus and the late complications: influence of the genetic factors. *Diabetes Metab* 1997; 23(Suppl 2): 57–63
171. Ryu O-H, Chung W, Lee S et al. The effect of high-dose vitamin D supplementation on insulin resistance and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2014;29(5):620-629

172. Saaddine JB, Honeycutt AA, Narayan KM et al. Projection of diabetic retinopathy and other major eye diseases among people with diabetes mellitus. United States 2005–2050. *Arch Ophthalmol* 2008; 126(12): 1740–1747
173. Sacks DB: Global harmonization of hemoglobin A1c. *Clin. Chem.*, 51, 2005, ř. 4, s. 681 - 683
174. Sachs MC, Brunzell JD, Cleary PA et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group: Circulating vitamin D metabolites and subclinical atherosclerosis in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(8):2423-9
175. Santoro N, Sutton-Tyrrell K. The SWAN song: Study of Women's Health Across the Nation's recurring themes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38(3):417-23
176. Sattar N, Gill JM. Type 2 diabetes as a disease of ectopic fat? *BMC Medicine.* 2014;12:123
177. Schauer IE, Snell-Bergeon JK, Bergman BC et al. Insulin resistance, defective insulin-mediated fatty acid suppression, and coronary artery calcification in subjects with and without type 1 diabetes: The cacti study. *Diabetes* 2011; 60: 306-314
178. Schnell O, Cappuccio F, Genovese S et al. Type 1 diabetes and cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology* 2013, 12:156
179. Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* 2002, 288: 2579-2588
180. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005; 293:217–228
181. Singh R, Barden A, Mori T et al. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001, 44(2), p. 129-146
182. Snell-Bergeon JK & Nadeau K. Cardiovascular Disease Risk in Young People with Type 1 Diabetes. *J. of Cardiovasc. Trans. Res.* 2012; 5:446–462
183. Snell-Bergeon JK, Hokanson JE, Jensen L et al. Progression of coronary artery calcification in type 1 diabetes: the importance of glycemic control. *Diabetes Care.* 2003; 26:2923–2928
184. Song SO, Kim KJ, Lee BW et al.: Serum glycated albumin predicts the progression of carotid arterial atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2012; 225(2):450-5
185. Song SH. Complication characteristics between young-onset type 2 versus type 1 diabetes in a UK population. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2015;2:e000044
186. Sosna T, řvancarová R, Netuková M, Studnička J. Souřasný pohled na diabetický makulární edém. *řeská a slovenská oftalmologie* 2012; 3: 91 - 97
187. Soulis T, Thallas V, Youssef S et al. Advanced glycation end products and their receptors co-localise in rat organs susceptible to diabetic microvascular injury. *Diabetologia* 1997; 40: 619 - 628
188. Stamouli M, Pouliakis A, Mourtzikou A et al. Evaluation of the lipid profile in type 2 diabetes mellitus patients in Greece. *Clin Lab.* 2014;60(10):1593-600
189. Stancáková A, Javorský M, Kuulasmaa T et al. Changes in insulin sensitivity and insulin release in relation to glycemia and glucose tolerance in 6,414 Finnish men. *Diabetes* 2009; 58, 1212–1221
190. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000, 321, p. 405-412
191. Sun Q, Li J, Gao F. New insights into insulin: The anti-inflammatory effect and its clinical relevance. *World Journal of Diabetes.* 2014;5(2):89-96

192. Szadkowska A, Madej A, Ziółkowska K et al. Gender and Age – Dependent effect of type 1 diabetes on obesity and altered body composition in young adults. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 2015, Vol 22, No 1, 124–128
193. Škrha J. Ischemická choroba srdeční. In Škrha, J. a kol. Diabetologie. Praha: *Galén*, 2009, s. 220-226
194. Škrha J. za výbor České diabetologické společnosti. Epidemiologická studie o diabetu mellitu v České republice. Porovnání výsledků z r. 2002 a 2006. *DMEV* 2010; 13(2): 55 - 62
195. Tarnopolsky MA, Ruby BC. Sex differences in carbohydrate metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*; 2001; 4:521–6
196. Tarnow L, Rossing P, Gall MA et al. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care* 1994; 17: 1247– 1251
197. Tenenbaum A, Klempfner R, Fisman EZ. Hypertriglyceridemia: a too long unfairly neglected major cardiovascular risk factor. *Cardiovascular Diabetology*. 2014;13:159
198. Thorn LM, Forsblom C, Wadén J et al. Metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease, mortality, and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32, 950–952
199. Toro R, Segura E, Nuñez-Cortes JM et al. Relationship between lipoprotein (a) and micro/macro complications in type 2 diabetes mellitus: a forgotten target. *Journal of Geriatric Cardiology* 2015; 12: 93–99
200. Thraikill KM, Fowlkes JL. The role of vitamin D in the metabolic homeostasis of diabetic bone. *Clinical reviews in bone and mineral metabolism*. 2013;11(1):28-37
201. Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ et al. Pancreatic fat content and beta-cell function in men with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30, 2916–2921
202. UK Prospective Diabetic Study Group. Risk of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(11): 1631–1640
203. Unger RH. Reinventing type 2 diabetes: pathogenesis, treatment, and prevention. *JAMA* 2008, 299(10), p. 1185-1187
204. Urbina EM, Dabelea D, D'Agostino RB Jr et al: Effect of type 1 diabetes on carotid structure and function in adolescents and young adults, The SEARCH Study. *Diabetes Care*. 2013; 36(9):2597-9
205. ÚZIS: Činnost oboru diabetologie, péče o diabetiky v roce 2013. Aktuální informace Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky z 3.2.2015. Dostupné online <http://www.uzis.cz/rychle-informace/cinnost-oboru-diabetologie-pece-diabetiky-roce-2013>
206. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Elevated Remnant Cholesterol Causes Both Low-Grade Inflammation and Ischemic Heart Disease, While Elevated Low-Density Lipoprotein Cholesterol Causes Ischemic Heart Disease without Inflammation. *Circulation*. 2013 Aug 7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23926208
207. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):427-36
208. Varlamov O, Bethea CL, Roberts CT. Sex-Specific Differences in Lipid and Glucose Metabolism. *Frontiers in Endocrinology*. 2014;5:241
209. Vinik AI, Erbas T, Park TS et al. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001, 24(8), p. 1476-1485
210. Vondrová H. Diabetes mellitus a centrální nervový systém. In Pelikánová, T. a kol. Praktická diabetologie. Praha: Maxdorf, 2010, s. 483-489

211. Wakisaka M, He Q, Spiro MJ, Spiro RG: Glucose entry into rat mesangial cells is mediated by both Na(+)-coupled and facilitative transporters. *Diabetologia* 1995; 38(3):291-297
212. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2644–2650
213. Wang J, Xu X, Elliott M et al. Müller cell-derived VEGF is essential for diabetes-induced retinal inflammation and vascular leakage. *Diabetes* 2010; 59:2297-305
214. Watkins PJ: Retinopathy. *BMJ* 2003, 326:924–926
215. Ways DK, Sheetz MJ. The role of protein kinase C in the development of the complications of diabetes. *Vitam. Horm.* 2000, 60, p. 149-193
216. Whitfield JB. Genetic Insights into Cardiometabolic Risk Factors. *The Clinical Biochemist Reviews.* 2014;35(1):15-36
217. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P et al. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 28;373(9669):1083-96
218. Whitley E, Lee IM, Sesso HD, Batty GD. Association of cigarette smoking from adolescence to middle-age with later total and cardiovascular disease mortality: the Harvard Alumni Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1839–1840
219. Williams KV, Erbey JR, Becker D et al. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes* 2000; 49: 626-632
220. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I et al. Adiponectin, an adipocyte-derived protein, predicts future insulin resistance: two-year follow-up study in Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:87-90
221. Yoo HJ, Choi KM: Adipokines as a novel link between obesity and atherosclerosis. *World J Diabetes* 2014; 5(3):357-63
222. Yoon S, Assimes TL, Quertermous T et al. Insulin Resistance: Regression and Clustering. Emmert-Streib F, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e94129
223. Younk LM, Lamos EM, Davis SN. The cardiovascular effects of insulin. *Expert Opin Drug Saf.* 2014 Jul;13(7):955-66
224. Zeadin MG, Petlura CI, Werstuck GH. Molecular mechanisms linking diabetes to the accelerated development of atherosclerosis. *Can J Diabetes.* 2013 Oct;37(5):345-50

12. Publikační činnost:

A/ Publikace, které jsou podkladem dizertace:

a/ s IF:

Piřha J, Hubáček JA, **Piřhová P.** The connexin 37 (1019C>T) gene polymorphism is associated with subclinical atherosclerosis in women with type 1 and 2 diabetes and in women with central obesity. *Physiol Res.* 2010; 59(6):1029-32 (**IF 1.487**)

Piřhová P., Štechová K, Piřha J, Lánská V., Kvapil M. Determinants of preclinical atherosclerosis are different in type 1 and type 2 diabetic women. Přijato k publikaci *Physiological Research* (**IF 1.487**)

b/ bez IF:

Piřha J., **Piřhová P.** The role of connexin 37 gene polymorphism (1019C > T;Pro319Ser) in cardiovascular disease. *Biopolymers and Cell.* 2011. Vol. 27. N 2. P. 118–123. ISSN 0233–7657

B/ Publikace bez vztahu k tématu dizertace:

a/ s IF:

Vcelakova J, Blatny R, Halbhuber Z, Kolar M, Neuwirth A, Petruzelkova L, Ulmannova T, Kolouskova S, Sumnik Z, **Pithova P.**, Krivjanska M, Filipp D, Stechova K. The effect of diabetes-associated autoantigens on cell processes in human PBMCs and their relevance to autoimmune diabetes development. *J Diabetes Res.* 2013; 2013: 589451 **Impact Factor 3.536**

Stechova K, Kolar M, Blatny R, Halbhuber Z, Vcelakova J, Hubackova M, Petruzelkova L, Sumnik Z, Obermannova B, **Pithova P.**, Stavikova V, Krivjanska M, Neuwirth A, Kolouskova S, Filipp D. Healthy first degree relatives of patients with type 1 diabetes exhibit significant differences in basal gene expression pattern of immunocompetent cells compared to controls: expression pattern as predeterminant of autoimmune diabetes. *Scand J Immunol.* 2011 Sep 16. doi: 10.1111/j.1365-3083.2011.02637 **Impact Factor: 1.882**

Stechova K, Spalova I, Durilova M, Bartaskova D, Cerny M, Cerna M, **Pithova P.**, Chudoba D, Stavikova V, Ulmannova T, Faresjö M. Influence of maternal hyperglycaemia on cord blood mononuclear cells in response to diabetes-associated autoantigens. *Scand J Immunol.* 2009 Aug;70(2):149-58. doi: 10.1111/j.1365-3083.2009.02282. **Impact Factor: 1.882**

Bohmova K, Hladikova Z, Cerny M, Flajsmanova K, Vrabelova Z, Skramlikova T, Spalova I, Cerna M, Chudoba D, **Pithova P.**, Stadlerova G, Bartaskova D, Faresjo M, Stechova K. Cord blood cytokine profile detection in neonates with T1D parents -- monitoring of cellular auto-reactivity using protein microarray. *Scand J Immunol.* 2007 Nov;66(5):563-71. **Impact Factor: 1.882**

Vrabelova Z, Kolouskova S, Böhmova K, Faresjö MK, Sumnik Z, Pechova M, Kverka M, Chudoba D, Zacharovova K, Stadlerova G, **Pithova P.**, Hladikova M, Stechova K. Protein microarray analysis as a tool for monitoring cellular autoreactivity in type 1 diabetes patients and their relatives. *Pediatr Diabetes.* 2007 Oct;8(5):252-60. **Impact Factor: 2.129**

b/ bez IF:

Piřhová, P., Charvát, J., Kvapil, M. Diabetes mellitus ve starším věku. *Vnitřní lékařství* 47, 7, 465-469, 2001

Chodová, I., Zamrazil, V., **Piřhová, P.** Hypoglykemické kóma jako pokles spotřeby inzulínu při nedagnostikované hypothyreóze. *Kazuistiky v diabetologii* 1, 1: 32-33, 2003

Piřhová, P. Dietní léčba diabetes mellitus. *Int Med Prax* 5, 11: 567-569, 2003

Piťhová, P. Syndrom diabetické nohy ischemické etiologie a efekt léčby alprostadilem. *Int Med Prax* 6, 8: 389 – 391, 2004

Kvapil, M., **Piťhová, P.** Hypertenze u pacientů s metabolickým syndromem. *Medicína po promoci* 5, 5 : Suppl. 9-13, 2004

Piťhová P. Léčba perorálními antidiabetiky a inzulinem. *Postgrad Med* 7, 4: 416 – 422, 2005

Zamrazil ml., V., **Piťhová, P.**, Samková, D., Szabó, M. Postižení kostí a kloubů u diabetiků. *Postgrad Med* 7, 4 : 453 – 455, 2005

Piťhová, P., Kvapil, M. Syndrom diabetické nohy – závažná komplikace u pacientů s diabetes mellitus. *Int Med Prax* 7, 11 : 475 – 479, 2005

Piťhová, P., Charvát, J. Výživa a doplňky výživy u diabetických pacientů. *Med Pro Praxi* 1, 4: 139 – 142, 2005

Piťhová, P. Inzulín a novinky v léčbě inzulinem. *Interní Med.* 2006, 1 : 9 – 13, ISSN 1212-7299

Piťhová, P. Léčba perorálními antidiabetiky. *Interní Med.* 2006, 4 : 190 – 196, ISSN 1212-7299

Piťhová, P. Inkretinové hormony a úloha inkretin-mimetik v léčbě diabetes mellitus 2.typu. *Remedia* 2006, 2 : 174 – 177, ISSN 0862-8947

Hollay E., **Piťhová P.**, Kvapil, M. Diabetes mellitus a hypertenze. *Interní Med.* 2006, 5, ISSN 1212-7299

Piťhová P. Akutní komplikace diabetes mellitus. *Interní Med.* 2006, 12 : 523 – 525, ISSN 1212-7299

Piťhová P., Pelikánová M., Kvapil M. Defekty na dolních končetinách u pacientů s diabetes mellitus. *Med. Pro Praxi* 2007; 4:

Piťhová P. Novinky v léčbě diabetes mellitus – co máme a co očekáváme. *Remedia* 2007; 17 (2): 148 – 152, ISSN 0862-8947

Piťhová P., Jarešová L. Kožní změny u diabetes mellitus z pohledu diabetologa. *Dermatol. praxi* 2007; 1(4): 168 – 171, ISSN 1802-2960

Piťhová P., Perušičová J., Pelikánová M., Žákovičová E. Hollay E. Nehypoglykemizující účinky perorálních antidiabetik. *Interní Med.* 2007; 9(11): 507 – 513

Piťhová P.; Kvapil M. Glitazony: diskuse nekončí. [přehledový článek]. In: *JAMA*, The Journal of the American Medical Association: České a slovenské vydání, 2007, 15, 11, s. 744-745, ISSN 1210-4132.

Piťhová P., Pátková H., Galandáková I., Doležalová L, Kvapil M: Vliv etiologie syndromu diabetické nohy na lokalizaci defektů. *Vnitřní lékařství* 2007; 53(12): 1278 – 1285

Piťhová P. Racionální léčba perorálními antidiabetiky. *Int Med Prax* 2008; 10(11): 494 – 497, ISSN 1212-7299

Piťhová P. Inzulínová rezistence a možnosti jejího ovlivnění. *Remedia* 2008; Suppl. 1/2008: S42 – S48, ISSN 0862-8947

Piťhová P. Syndrom diabetické nohy – závažná komplikace diabetes mellitus. *Dermatologie pro praxi* 2008; 2(1): 32 – 36, ISSN 1802-2960

Perušičová J., Škrha J., **Piťhová P.** Současný pohled na hodnocení kompenzace diabetes mellitus. *DMEV* 2008; 1: 19-30

Piťhová P. Metformin 2009 – lék první volby u pacientů s diabetes mellitus 2.typu. Diabetologické minimum pro internisty. Současné trendy v terapii diabetu 2.typu. *Int Med* 2009; 11(Suppl.C): C30 – C41

Piřhová P. Syndrom diabetické nohy – možnosti diagnostiky a léčby. *Praktické lékárenství* 2010; 6(3): 130-135, ISSN 1801-2434

Piřhová P. Inzulínové režimy z klinického pohledu. *Interní Med.* 2010; 12(11): 531 – 534, ISSN 1212-7299

Piřhová P. Péče o infikovanou ránu. *Medicína pro praxi*, 2010, 25 – 32; ISSN - 1214-8687

Piřhová P. Metformin 2012 – stěžejní postavení v léčbě diabetu mellitu 2. typu. *Acta medicae.* 2012, roč. 1, č. 3 (Diabetologie), s. 26-29. ISSN: 1805-398X.

Piřhová P. Syndrom diabetické nohy - závažná komplikace diabetes mellitus. *Česká dermatovenerologie.* 2012, roč. 2, č. 3 (Bércový vřed), s. 161-167. ISSN: 1805-0611

Piřhová P., Hollay E, Grossmann V, Peruřičová J, Scheinost M, Honka M, Kvapil M. Nové směry terapie diabetu 2. typu. *Postgraduální medicína.* 2012, roč. 14, Příl. 3 (Aktuality v diabetologii), s. 61-65. ISSN: 1212-4184.

Peruřičová J., Haladová I., **Piřhová P.** a pracovní skupina diabetologů. Změny hmotnosti a kompenzace diabetu (HbA1c) u nemocných s diabetes mellitus 2. typu po přidání exenatidu (Byetta) ke stávající léčbě ve 28 diabetologických ambulancích v ČR – studie BIBY-I (sledování 3–12 měsíců) . *Vnitřní lékařství.* 2013, roč. 59, č. 3, s. 165-171. ISSN: 0042-773X; 1801-7592

Piřhová P., Peruřičová J, Haladová I a pracovní skupina diabetologů. Kazuistiky pacientů ze studie BIBY aneb jak funguje exenatid u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. *Kazuistiky v diabetologii.* 2013, roč. 11, č. 1, s. 9-11. ISSN: 1214-231X

Peruřičová J., **Piřhová P.**, Haladová I. a pracovní skupina diabetologů. Změny hmotnosti a kompenzace diabetu (HbA1c) u nemocných s diabetes mellitus 2. typu po přidání exenatidu (Byetta) ke stávající léčbě ve 28 diabetologických ambulancích v ČR – studie BIBY-II (sledování 24 měsíců). *Vnitřní lékařství.* 2013, roč. 59, č. 4, s. 249-255. ISSN: 0042-773X; 1801-7592

Piřhová P. Může podávání vitaminových přípravků pomoci v léčbě diabetes mellitus? *Interní medicína pro praxi.* 2013, roč. 15, č. 3-4, s. 136-138. ISSN: 1212-7299; 1803-5256 (elektronická verze); 1803-5868 (supplementum)

Peruřičová J, **Piřhová P.** a pracovní skupina diabetologů. Vliv inkretinového mimetika liraglutidu (Victoza) na hmotnost a hladiny glykovaného hemoglobinu u nemocných s diabetes mellitus 2. typu v diabetologických ordinacích ČR – studie BIVI. *Interní medicína pro praxi.* 2013, roč. 15, č. 5, s. 170-175. ISSN: 1212-7299; 1803-5256 (elektronická verze); 1803-5868 (supplementum)

Piřhová P., Kvapil M. Syndrom diabetické nohy. *Acta medicae.* 2013, roč. 2, č. 7 (Vnitřní lékařství), s. 35-37. ISSN: 1805-398X

Piřhová P. Konzervativní léčba osteomyelitidy u pacientů se syndromem diabetické nohy. *Hojení ran.* 2014, roč. 8, č. 1, s. 16. ISSN: 1802-6400

Piřhová P. Co je nového ve světě bazálních inzulínů? *Postgraduální medicína.* 2014, roč. 16, č. 4 (Pneumologie a fúzeologie), s. 413-415. ISSN: 1212-4184

Foglarová Z., Hollay E., Prázny M., **Piřhová P.** Alogliptin. *Farmakoterapie.* 2014, roč. 10, č. 1, s. 47-49. ISSN: 1801-1209; 1801-7509 (elektronická verze).

Piřhová P., Peruřičová J. a pracovní skupina diabetologů. Kazuistiky pacientů ze studie BIVI, aneb jak funguje liraglutid u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. *Kazuistiky v diabetologii.* 2014, roč. 12, č. 1, s. 9-11. ISSN: 1214-231X

Piřhová P. Amputace dolní končetiny nemusí vždy znamenat zhoršení kvality života aneb když je noha na obtíž. *Kazuistiky v angiologii.* 2014, roč. 2, č. 4, s. 29-31. ISSN: 2336-2790

Janičková Źďarská D, **Piřhová P**, Pavlík T, Kvapil M. Volí diabetologové terapii racionálně? Základní výsledky projektu PROROK (Prospektivní observační projekt významu difference glykémie nalačno a postprandiální glykémie pro odhad úspěšnosti terapie diabetu 2. typu). *Vnitř Lék* 2015; 61(4): 295-300

Kapitoly v monografiích

Piřhová P. Poznámky k fyziologii a biochemii glukózy při diabetes mellitus. In: Kvapil., M a kol. Učební texty k praktickým cvičením z diabetologie, UK 2.LF, 2005, str. 2-5

Piřhová P. Patofyziologie metabolické poruchy při diabetes mellitus. In: Kvapil., M a kol. Učební texty k praktickým cvičením z diabetologie, UK 2.LF, 2005, str. 6-7

Piřhová P. Diabetická polyneuropatie. In: Kvapil., M a kol. Učební texty k praktickým cvičením z diabetologie, UK 2.LF, 2005, str. 27

Piřhová P. Syndrom diabetické nohy. In: Kvapil., M a kol. Učební texty k praktickým cvičením z diabetologie, UK 2.LF, 2005, str. 28-30

Piřhová P. Makrovaskulární komplikace diabetes mellitus. In: Kvapil., M a kol. Učební texty k praktickým cvičením z diabetologie, UK 2.LF, 2005, str. 30-32

Piřhová P, Kvapil, M. Léčba diabetes mellitus 1.typu. In: Kvapil., M a kol. Učební texty k praktickým cvičením z diabetologie, UK 2.LF, 2005, str. 43-47

Piřhová P., Kvapil, M. Léčba diabetu 2.typu inzulinem. In: Kvapil., M a kol. Učební texty k praktickým cvičením z diabetologie, UK 2.LF, 2005, str. 50-51

Piřhová P. Syndrom diabetické nohy – závažná komplikace u pacientů s diabetes mellitus. In Peruřičová: Diabetologie 2006. Triton, Praha 2006, ISBN 80-7254-882-4

Piřhová P Thiazolidindiony – úsvit a soumrak nové skupiny perorálních antidiabetik. In Peruřičová J. Diabetologie 2007, Triton 2007, ISBN 9788073870386

Piřhová P Peruřičová J. Samostatná kontrola diabetu. In Peruřičová et al. Diabetes mellitus 1.typu, GEUM 2007, ISBN 9788086256498, str. 297 - 310

Piřhová P. Syndrom diabetické nohy. In Peruřičová et al. Diabetes mellitus 1.typu, GEUM 2007, ISBN 9788086256498, str. 493 – 506

Piřhová P., Štechová K. Diabetes mellitus 1. typu a léčba inzulinovou pumpou. In: Peruřičová: Diabetologie 2008. Praha, Triton, ISBN 978-80-7387-176-5

Piřhová P. Inzulin a syndrom diabetické nohy. In: Peruřičová a kol. Léčba inzulinem a diabetes mellitus 2.typu. Praha, FAMA 2009, ISBN 978-80-904260-3-0

Piřhová P. Inzulinové režimy z klinického pohledu. In: Peruřičová a kol. Léčba inzulinem a diabetes mellitus 2.typu. Praha, FAMA 2009, ISBN 978-80-904260-3-0

Piřhová P. Diabetes mellitus 2.typu a léčba inzulinovou pumpou. In: Peruřičová a kol. Léčba inzulinem a diabetes mellitus 2.typu. Praha, FAMA 2009, ISBN 978-80-904260-3-0

Piřhová P. Který inzulin zvolit do zásobníku inzulinové pumpy? In: Ruřavý et al. Technologie v diabetologii 2010, str. 85 – 96; ISBN 978-80-7262-689-2

Piřhová P., Holay E., Kvapil M. Agonisté receptoru pro GLP-1. In: Kvapil et al. Diabetologie 2010, str. 95 – 112; ISBN 978-80-7387-381-3

Piřhová P. Kontinuální monitorace koncentrace glukózy u pacientů s diabetes mellitus 2. Typu. In: Peruřičová a kol. Diabetes mellitus 2.typu – léčba hyperglykémie, dyslipidémie, hypertenze. GEUM 2011, ISBN 978-80-86256-788

Piřhová P. Samostatná kontrola glykémie u pacientů s diabetes mellitus 2.typu. In: Peruřičová a kol. Diabetes mellitus 2.typu – léčba hyperglykémie, dyslipidémie, hypertenze. GEUM 2011, ISBN 978-80-86256-788

Piřhová P., Račická E. Pankreatická beta buňka a léčba perorálními antidibatiky, inkretiny a inzulínem. In: Peruřičová a kol. Diabetes mellitus 2.typu – léčba hyperglykémie, dyslipidémie, hypertenze. GEUM 2011, ISBN 978-80-86256-788

Piřhová P. Jakými perorálními antidiabetika budeme (mořná) léčit pacienty s diabetes mellitus 2.typu v budoucnosti? In: Peruřičová a kol. Diabetes mellitus 2.typu – léčba hyperglykémie, dyslipidémie, hypertenze. GEUM 2011, ISBN 978-80-86256-788

Piřhová P. Léčba hypertenze u diabetes mellitus 2.typu. In: Peruřičová a kol. Diabetes mellitus 2.typu – léčba hyperglykémie, dyslipidémie, hypertenze. GEUM 2011, ISBN 978-80-86256-788

Račická E., **Piřhová P.** Beta buňka a diabetes mellitus 2.typu. In: Peruřičová a kol. Diabetes mellitus 2.typu – léčba hyperglykémie, dyslipidémie, hypertenze. GEUM 2011, ISBN 978-80-86256-788

Piřhová P. Inzulínový analog glargin a riziko vzniku maligního onemocnění. In: Peruřičová a kol. Diabetes mellitus 2.typu – léčba hyperglykémie, dyslipidémie, hypertenze. GEUM 2011, ISBN 978-80-86256-788

Piřhová P. Dietní léčba u pacientů s diabetes mellitus 2.typu. In: Peruřičová a kol. Diabetes mellitus 2.typu – léčba hyperglykémie, dyslipidémie, hypertenze. GEUM 2011, ISBN 978-80-86256-788

Bělobrádková J., **Piřhová P.** Léčba gestačního diabetes mellitus. In: Peruřičová a kol. Diabetes mellitus 2.typu – léčba hyperglykémie, dyslipidémie, hypertenze. GEUM 2011, ISBN 978-80-86256-788

Piřhová P. Degludec - nový ultradlouhý inzulínový analog. Diabetologie 2013. Praha : Triton, 2005-. 2013, s. 203-209

Monografie

Piřhová P., Štechová K. Léčba inzulínovou pumpou pro praxi. Praha, GEUM, 2009, ISBN 978-80-86256-64-1

Peruřičová J., **Piřhová P.** Diabetes mellitus a smysly. Praha, Maxdorf 2012, ISBN 978-80-7345-305-3

Piřhová P., Peruřičová J., Zámečník L. Diabetes mellitus a reprodukční funkce. Praha, Maxdorf 2012, ISBN 978-80-7345-312-1

Peruřičová J., **Piřhová P.**, Račická E. Diabetes mellitus a doplňky stravy : vitaminy, náhradní sladidla, rostlinné produkty, káva, čaj, alkohol. Praha, Maxodrf 2013. ISBN 978-80-7345-337-4

Štechová K., **Piřhová P.** Léčba inzulínovou pumpou aneb Každodenní život rodiny Novákovy. Praha, Maxdorf 2013, ISBN 978-80-7345-338-1

Štechová K., Slabá Š, **Piřhová P.** Není bezvýchodných situací aneb Příběhy lidí s diabetem. Praha, Maxdorf 2014, ISBN 978-80-7345-381-7

13. Příloha: publikované články v souvislosti s touto prací:

1. Pitřha J, Hubáček JA, **Pitřhová P**. The connexin 37 (1019C>T) gene polymorphism is associated with subclinical atherosclerosis in women with type 1 and 2 diabetes an in women with central obesity. *Physiol Res*. 2010; 59(6):1029-32 (**IF 1.487**)
2. Pitřha J., **Pitřhová P**. The role of connexin 37 gene polymorphism (1019C > T;Pro319Ser) in cardiovascular disease. *Biopolymers and Cell*. 2011. Vol. 27. N 2. P. 118–123. ISSN 0233–7657
3. **Pitřhová P.**, Štechová K, Pitřha J, Lánská V., Kvapil M. Determinants of preclinical atherosclerosis are different in type 1 and type 2 diabetic women. Přijato k publikaci *Physiological Research* (**IF 1.487**)